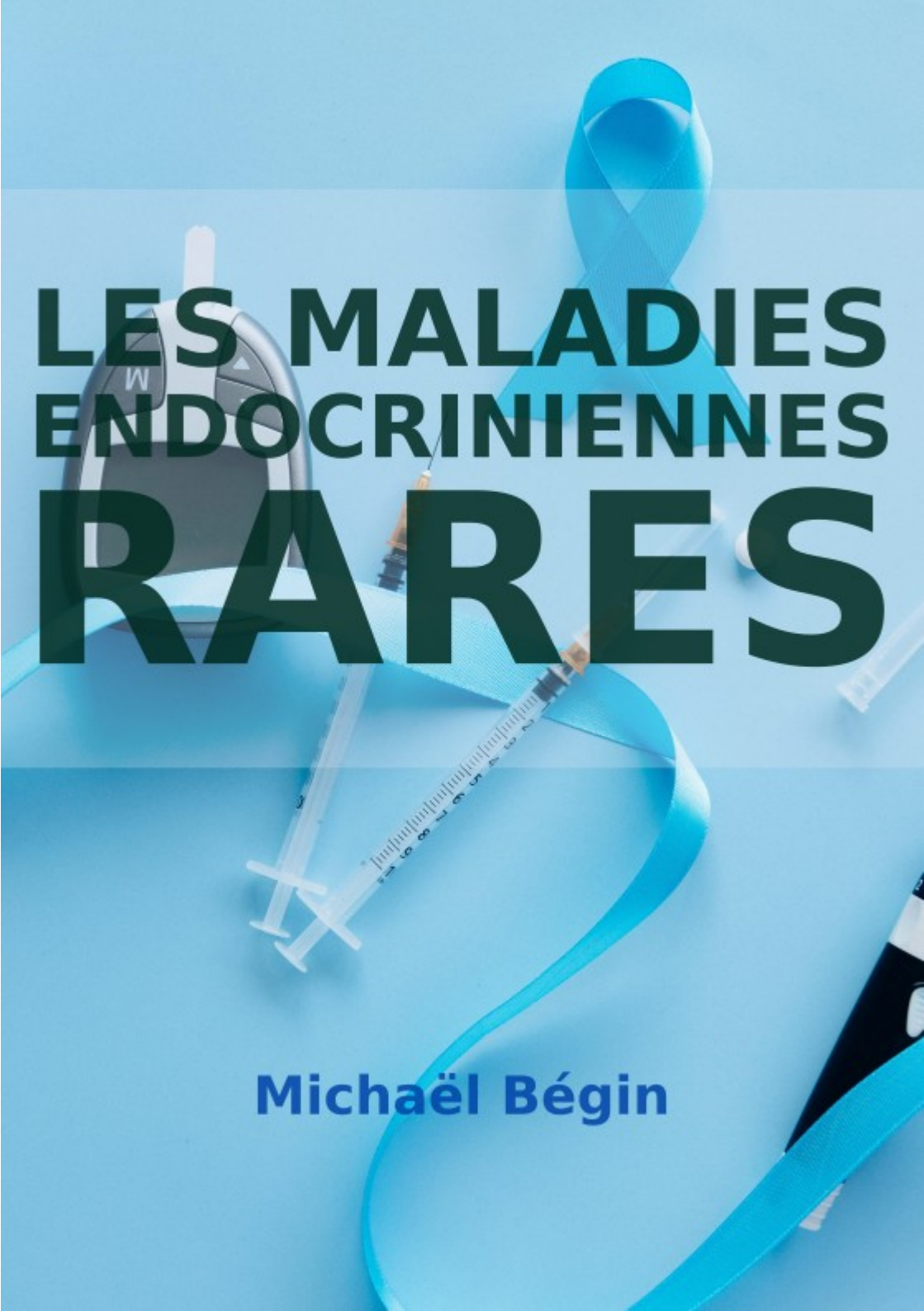
LES MALADIES ENDOCRINIENNES RARES



Michaël Bégin

Michaël Bégin
© *Les maladies endocriniennes rares*
15 avril 2025

Contact

psydrmic@gmail.com
https://www.unesante.com

Biographie de l’auteur

Michaël Bégin est l’auteur de plusieurs ouvrages médicaux, tous accessibles gratuitement, ayant pour but d’informer et de sensibiliser le grand public aux réalités complexes de la santé humaine. Son travail est le fruit de recherches approfondies et d’un engagement personnel envers la connaissance, l’autonomie des patients et la vulgarisation scientifique.

Ouvrages précédents :
La bible médicale
Le combat contre le cancer
Le pouvoir des plantes
Les bouleversements du climat et de la nature
Les classes des médicaments
Les dérèglements irréversibles du climat et de la nature
Les infections
Les infections sexuellement transmissibles
Les maladies auto-inflammatoires
Les maladies cutanées
Les maladies des mains

Les maladies du pied
Les maladies du système immunitaire
Les maladies et troubles gastro-intestinaux
Les maladies métaboliques
Les maladies musculo-squelettiques et rhumatologiques
Les maladies neurodégénératives
Les maladies ORL et des yeux
Les maladies pulmonaires
Les maladies rares
Les maladies rénales et urinaires
Les troubles cardiaques
Les troubles du système reproducteur
Les troubles hormonaux
Les troubles mentaux
Les troubles neurologiques
Les troubles digestifs fonctionnels
Pathologies de la coagulation et des thromboses
Les maladies endocriniennes rares
Vie artificielle

Ce livre a été créé à l'aide de logiciels libres :
LibreOffice, **Debian 12**, **Liberation Serif** (police d'écriture)

« Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction, intégrale ou partielle, réservés pour tous pays. L'auteur ou l'éditeur est seul propriétaire des droits et responsable du contenu de ce livre. »

Table des matières

Introduction.....13
Hypopituitarisme congénital (insuffisance hypophysaire multiple).....15
Physiopathologie.....15
Causes et étiologies.....15
Symptômes et manifestations cliniques.....16
Diagnostic.....16
Traitement.....17
Pronostic et suivi.....17
Conclusion.....18
Syndrome de Sheehan : Insuffisance hypophysaire post-partum 21
Physiopathologie.....21
Manifestations cliniques.....21
Diagnostic.....22
Prise en charge et traitement.....22
Pronostic et qualité de vie.....23
Conclusion.....23
Adénomes hypophysaires rares.....25
Classification et types rares.....25
Diagnostic.....26
Prise en charge.....26
Conclusion.....27
Diabète insipide central (déficit en hormone antidiurétique). .29
Étiologies.....29
Symptômes.....30
Diagnostic.....30
Traitement.....31
Pronostic et complications.....31
Syndrome de la selle turcique vide (STV) : Altération de l’hypophyse.....33

Définition et épidémiologie.....33
Causes et facteurs de risque.....34
Manifestations cliniques.....34
a) Troubles endocriniens.....34
b) Symptômes neurologiques.....35
c) Troubles neuropsychiatriques.....35
Diagnostic.....35
Prise en charge et traitement.....36
Pronostic et suivi.....36
Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur des hormones thyroïdiennes).....39
Physiopathologie.....39
Signes cliniques.....39
Diagnostic.....40
Traitement.....41
Conclusion.....41
Thyrotoxicose factice : Un excès d'hormones thyroïdiennes sans hyperthyroïdie.....43
Mécanisme physiopathologique.....43
Causes et facteurs de risque.....43
Symptômes et signes cliniques.....44
Diagnostic.....45
Conséquences et complications.....45
Traitement et prise en charge.....46
Conclusion.....46
Hypothyroïdie congénitale rare : formes génétiques spécifiques 49
Génétique de l'hypothyroïdie congénitale rare.....49
a) Dysgénésie thyroïdienne.....49
b) Dyshormonogenèse.....50
Manifestations cliniques.....50
Diagnostic et prise en charge.....51

Conclusion.....51
Le goitre dyshormonogénique : un trouble de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....53
Physiopathologie.....53
Manifestations cliniques.....54
Diagnostic.....54
Traitement.....55
Conclusion.....55
Hyperplasie congénitale des surrénales : formes rares.....57
Déficit en 11β-hydroxylase.....57
Déficit en 17α-hydroxylase.....58
Déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.....58
Conclusion.....59
Adrénoleucodystrophie : Une maladie affectant les surrénales et le système nerveux.....61
Causes et transmission génétique.....61
Formes cliniques de l'adrénoleucodystrophie.....61
Diagnostic.....62
Traitements et prise en charge.....63
Pronostic et perspectives.....64
Le syndrome triple A (Insuffisance surrénalienne, alacrymie, achalasie).....67
Physiopathologie.....67
Manifestations cliniques.....67
Insuffisance surrénalienne.....67
Alacrymie.....68
Achalasie.....68
Manifestations associées.....68
Diagnostic.....69
Traitement.....69
Pronostic.....70

Le syndrome de Cushing endogène rare (Hyperfonctionnement surrénalien).....73
Physiopathologie.....73
Manifestations cliniques.....73
Signes cutanés et osseux.....74
Troubles métaboliques et cardiovasculaires.....74
Troubles endocriniens et reproductifs.....74
Troubles neuropsychiatriques.....74
Diagnostic.....75
Traitement.....75
Pronostic.....76
Hypoplasie congénitale des surrénales.....79
Définition et généralités.....79
Physiopathologie.....79
Présentation clinique.....80
Formes cliniques.....81
1. Forme liée à l'X (mutation de DAX-1).....81
2. Hypoplasie congénitale non liée à l'X.....81
Diagnostic.....81
a) Examens biologiques.....81
b) Imagerie.....82
c) Analyses génétiques.....82
Prise en charge et traitement.....82
Pronostic.....83
Aspects génétiques et conseil familial.....83
Conclusion.....83
Tumeurs rares des surrénales : Corticosurrénalome.....85
Anatomie et fonction des glandes surrénales.....85
Causes et facteurs de risque.....86
Symptômes et manifestations cliniques.....86
Diagnostic.....87
Traitement et pronostic.....88

Tumeurs non sécrétantes de la surrénale.....91
Anatomie et fonction de la surrénale.....91
Épidémiologie et étiologie.....91
Diagnostic.....92
Prise en charge.....92
Pronostic.....93
Conclusion.....93
Insulinome : Une tumeur pancréatique responsable d'une production excessive d'insuline.....95
Physiopathologie de l'insulinome.....95
Épidémiologie et causes.....96
Diagnostic de l'insulinome.....96
Traitements disponibles.....97
Pronostic et suivi.....97
Glucagonome : Une tumeur rare du pancréas.....99
Physiopathologie et causes.....99
Signes et symptômes.....99
Diagnostic.....100
Traitement.....101
Pronostic.....101
Le VIPome (Tumeur sécrétant du peptide intestinal vasoactif) 103
Physiopathologie.....103
Épidémiologie.....103
Symptômes et diagnostic.....104
Traitement.....105
Pronostic.....106
Conclusion.....106
Somatostatinome : Tumeur sécrétant de la somatostatine.….109
Physiopathologie.....109
Épidémiologie.....109
Signes et symptômes.....110

Diagnostic....110
Traitement....111
Pronostic....111
Syndrome de Zollinger-Ellison (ZES)....113
Physiopathologie....113
Épidémiologie....113
Tableau clinique....114
Diagnostic....114
1. Dosage de la gastrinémie....115
2. Imagerie....115
3. Recherche de la MEN1....115
Traitement....115
1. Contrôler l'hypersécrétion acide....116
2. Traitement des tumeurs....116
Pronostic....116
Suivi....116
Hypoparathyroïdie génétique ou auto-immune....119
Physiopathologie....119
Hypoparathyroïdie génétique....119
Hypoparathyroïdie isolée....120
Hypoparathyroïdie syndromique....120
Hypoparathyroïdie auto-immune....121
Diagnostic....121
Manifestations cliniques....122
Prise en charge....122
Pronostic et qualité de vie....123
Pseudohypoparathyroïdie (PHP) – Résistance à la parathormone....125
Physiopathologie....125
Classification des pseudohypoparathyroïdies....126
1. PHP de type 1a (PHP1A)....126
2. PHP de type 1b (PHP1B)....126

3. PHP de type 1c....127
4. PHP de type 2....127
Symptômes et manifestations cliniques....127
Diagnostic....128
Prise en charge et traitement....128
Pronostic....129
Hyperparathyroïdie néonatale sévère (HPNS)....131
Physiopathologie....131
Présentation clinique....132
Diagnostic....132
Traitement....133
Pronostic....134
Aspects génétiques et conseil familial....135
Syndrome de Sanjad-Sakati (hypoparathyroïdie héréditaire avec dysmorphie faciale)....137
Étiologie et génétique....137
Signes cliniques....138
Diagnostic....138
Traitement....139
Pronostic....139
Épidémiologie....140
Différenciation avec d'autres syndromes....140
Syndrome de néoplasies endocriniennes multiples (Syndrome de MEN)....143
Classification des syndromes de MEN....143
MEN1 (syndrome de Wermer)....143
MEN2....144
MEN2A....144
MEN2B....144
MEN4....145
Symptômes et complications....145
Diagnostic....145

Traitement et prise en charge.....146
Pronostic et prévention.....147
Le syndrome de Kallmann : un trouble rare du développement sexuel et olfactif.....149
Physiopathologie.....149
Étiologie et génétique.....150
Symptômes.....150
Diagnostic.....151
Traitement.....151
Pronostic et qualité de vie.....152
Recherche et perspectives.....152
Syndrome de Laron (insensibilité à l'hormone de croissance) 155
Origine et découverte.....155
Physiopathologie.....156
Signes cliniques.....156
Diagnostic.....157
Traitement.....158
Épidémiologie et génétique.....158
Aspects sociaux et éthiques.....159
Le syndrome de McCune-Albright : une maladie rare à l'interface de l'endocrinologie et de l'ostéologie.....161
Triade classique du syndrome de McCune-Albright.....161
Puberté précoce (PP).....161
Dysplasie fibreuse osseuse.....162
Taches café-au-lait.....163
Hyperfonctionnement endocrinien.....163
Physiopathologie.....164
Pronostic et suivi.....164
Conclusion.....165
Biographie de l'auteur.....167
Références.....169

Introduction

Le corps humain repose sur un équilibre finement régulé par un réseau complexe de glandes endocrines. Ces glandes sécrètent des hormones indispensables à la croissance, au métabolisme, à la reproduction et à de nombreuses fonctions vitales. Lorsque ce système se dérègle, les conséquences peuvent être profondes, durables, et parfois dévastatrices.

Ce livre est consacré aux **maladies endocriniennes rares**, ces troubles souvent invisibles, mal compris, peu diagnostiqués, mais dont les répercussions peuvent bouleverser une vie. Elles affectent des glandes telles que l'hypophyse, la thyroïde, les glandes surrénales, le pancréas ou les gonades, parfois dès l'enfance, parfois à l'âge adulte, et exigent une prise en charge spécialisée.

Pourquoi un livre sur ces maladies méconnues ? Parce que l'ignorance est un frein à la reconnaissance des symptômes, au diagnostic, au traitement, et surtout à la compréhension. Parce qu'un grand nombre de patients vivent dans le doute, l'errance médicale ou la solitude. Parce qu'il est essentiel de vulgariser ce savoir pour briser le silence, susciter la recherche et accompagner ceux qui vivent avec ces troubles.

Ce guide ne remplace pas un avis médical. Il propose un panorama des maladies endocriniennes rares basé sur des données scientifiques, des publications médicales et des synthèses claires. Il est conçu pour informer les patients, les

proches, les professionnels de la santé et tous ceux qui souhaitent mieux comprendre ces pathologies.

Mon souhait est simple : que ce livre aide, soutienne et éclaire. Qu'il ouvre une porte vers l'espoir, la connaissance et la reconnaissance.

Michaël Bégin
Avril *2025*

Hypopituitarisme congénital (insuffisance hypophysaire multiple)

L'hypopituitarisme congénital est une maladie endocrinienne rare caractérisée par une insuffisance de l'hypophyse à produire une ou plusieurs hormones essentielles à la croissance, au métabolisme et à d'autres fonctions physiologiques. Cette affection peut être dûe à des anomalies génétiques, des malformations congénitales ou des défauts du développement embryonnaire de l'hypophyse.

Physiopathologie

L'hypophyse est une glande endocrine située à la base du cerveau qui régule plusieurs autres glandes endocrines. Lorsqu'elle est déficiente, les hormones qu'elle produit (hormone de croissance, ACTH, TSH, LH, FSH et prolactine) peuvent être absentes ou insuffisantes, entraînant divers troubles hormonaux.

Causes et étiologies

Les causes de l'hypopituitarisme congénital incluent :

- **Anomalies génétiques** : Mutations dans des gènes comme PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, et GH1.

- **Malformations du développement hypophysaire** : Dysplasie septo-optique, hypoplasie hypophysaire, absence de tige hypophysaire.
- **Facteurs environnementaux prénataux** : Infections, exposition à des toxines ou ischémie intra-utérine.

Symptômes et manifestations cliniques

Les signes cliniques varient selon l'hormone manquante :

- **Déficit en hormone de croissance (GH)** : Retard statural, hypoglycémie néonatale.
- **Déficit en ACTH** : Hypoglycémie sévère, insuffisance surrénalienne.
- **Déficit en TSH** : Hypothyroïdie congénitale (hypotonie, retard de croissance).
- **Déficit en LH et FSH** : Retard pubertaire, hypogonadisme.
- **Déficit en prolactine** : Diminution de la lactation post-partum.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Bilan biologique** : Dosage des hormones hypophysaires et de leurs cibles (cortisol, T4 libre, IGF-1, testostérone/estradiol).

- **Tests de stimulation** : Test à l’insuline, test au GHRH.
- **Imagerie par IRM** : Analyse de l’hypophyse et du système hypothalamo-hypophysaire.
- **Analyse génétique** : Recherche de mutations associées à la maladie.

Traitement

Le traitement vise à suppléer les hormones déficientes :

- **Hormone de croissance recombinante** (GH) pour la croissance.
- **Corticoïdes (hydrocortisone)** en cas de déficit en ACTH.
- **Lévothyroxine** pour l’hypothyroïdie.
- **Thérapie hormonale substitutive** pour LH/FSH (oestrogènes/testostérone).

Pronostic et suivi

Le pronostic varie selon la précocité du diagnostic et l’efficacité du traitement. Un suivi endocrinologique régulier est essentiel pour adapter les traitements et surveiller les complications.

Conclusion

L'hypopituitarisme congénital est une maladie complexe mais prise en charge de manière efficace avec un diagnostic précoce et un traitement adapté. Une approche multidisciplinaire impliquant endocrinologues, généticiens et pédiatres est essentielle pour optimiser la qualité de vie des patients.

Syndrome de Sheehan : Insuffisance hypophysaire post-partum

Le syndrome de Sheehan est une insuffisance hypophysaire post-partum due à une nécrose ischémique de l'hypophyse, survenant généralement après un accouchement compliqué par une hémorragie obstétricale sévère. Cette pathologie rare mais grave entraîne une déficience hormonale multiple qui peut impacter la qualité de vie des patientes de manière significative.

Physiopathologie

Le syndrome de Sheehan résulte d'une nécrose ischémique de l'hypophyse antérieure, causée par une hypovolémie aiguë en raison d'une hémorragie du post-partum. L'hypophyse, qui augmente de volume pendant la grossesse sous l'effet des élévations hormonales, devient plus vulnérable aux variations du flux sanguin. Une chute brutale de la perfusion sanguine peut ainsi provoquer des dommages irréversibles.

Manifestations cliniques

Les symptômes du syndrome de Sheehan sont progressifs et varient selon la gravité de l'atteinte hypophysaire. Ils incluent :

- **Agalactie** : absence de lactation post-partum due à un déficit en prolactine.

- **Aménorrhée persistante** : absence de règles après l'accouchement, secondaire à un déficit en hormones gonadotropes (FSH et LH).
- **Fatigue chronique, hypotension, hypoglycémie** : conséquence d'un déficit en hormone adrénocorticotrope (ACTH), menant à une insuffisance surrénalienne.
- **Hypothyroïdie secondaire** : responsable d'une fatigue intense, d'une prise de poids et d'une intolérance au froid.
- **Diminution de la pilosité corporelle** et **peau sèche** due à une baisse des androgènes.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association des antécédents obstétricaux et des signes cliniques. Des dosages hormonaux montrent une diminution des hormones hypophysaires (ACTH, TSH, LH, FSH, GH, prolactine). L'imagerie par IRM peut révéler une hypophyse de petite taille ou atrophique.

Prise en charge et traitement

Le traitement repose sur une hormonothérapie substitutive à vie, adaptée aux déficits hormonaux :

- **Glucocorticoïdes** (hydrocortisone) pour compenser l'insuffisance surrénalienne.

- **Lévothyroxine** pour traiter l'hypothyroïdie secondaire.
- **Oestrogènes et progestatifs** pour restaurer la fonction menstruelle.
- **Hormone de croissance** si nécessaire, en cas de déficit sévère.

Pronostic et qualité de vie

Avec une prise en charge adaptée, les patientes peuvent mener une vie normale, bien que la surveillance médicale soit indispensable pour ajuster le traitement et prévenir les complications.

Conclusion

Le syndrome de Sheehan reste sous-diagnostiqué, en raison de sa présentation clinique souvent insidieuse. Une meilleure sensibilisation des professionnels de santé et un suivi post-partum rigoureux des patientes ayant subi une hémorragie obstétricale sont essentiels pour une prise en charge précoce.

Adénomes hypophysaires rares

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes de l'hypophyse qui peuvent affecter la production hormonale et la structure du système endocrinien. Si la plupart des adénomes hypophysaires appartiennent à des catégories bien définies (prolactinomes, adénomes somatotropes, corticotropes, etc.), certains sont considérés comme rares en raison de leur faible prévalence et de leurs particularités cliniques.

Classification et types rares

Les adénomes hypophysaires rares incluent plusieurs sous-types, dont :

- **Adénomes hypophysaires silencieux** : Ces tumeurs ne sécrètent pas d'hormones en excès, ce qui retarde souvent leur diagnostic.
- **Adénomes hypophysaires plurihormonaux** : Ils produisent plusieurs types d'hormones simultanément.
- **Carcinomes hypophysaires** : Bien que les adénomes soient généralement bénins, certains peuvent évoluer en carcinomes avec des métastases.
- **Adénomes hypophysaires à cellules folliculo-stellaires** : Ils sont extrêmement rares et non fonctionnels.

- **Adénomes hypophysaires TTF-1 positifs** : Ils expriment le facteur de transcription TTF-1 et sont peu documentés.

Diagnostic

Le diagnostic des adénomes hypophysaires rares repose sur :

- **Imagerie par IRM** : Permet de visualiser la taille, la localisation et l'envahissement des structures adjacentes.
- **Dosages hormonaux** : Recherche d'excès ou de déficit hormonal.
- **Biopsie et immunohistochimie** : Identification des marqueurs spécifiques de ces tumeurs rares.
- **Tests génétiques** : Utilisés pour détecter des mutations associées à certains adénomes rares.

Prise en charge

Le traitement des adénomes hypophysaires rares varie selon leur type et leur agressivité :

- **Chirurgie transsphénoïdale** : Principal traitement pour les tumeurs volumineuses ou envahissantes.
- **Radiothérapie** : Indiquée en cas de récidive ou de résidu tumoral non opérable.

- **Traitement médicamenteux** : Certains adénomes répondent à des agonistes dopaminergiques, somatostatine ou inhibiteurs hormonaux.
- **Suivi clinique et radiologique** : Nécessaire pour surveiller éventuelles récurrences.

Conclusion

Les adénomes hypophysaires rares présentent des défis diagnostiques et thérapeutiques spécifiques. Leur prise en charge repose sur une stratégie individualisée, faisant appel à un panel d’examens et à une collaboration multidisciplinaire.

Diabète insipide central (déficit en hormone antidiurétique)

Le diabète insipide central (DIC) est une pathologie endocrinienne rare caractérisée par une déficience en hormone antidiurétique (ADH), également appelée vasopressine. Cette hormone, produite par l'hypothalamus et stockée dans l'hypophyse postérieure, joue un rôle crucial dans la régulation de l'équilibre hydrique du corps en contrôlant la réabsorption de l'eau par les reins. En cas de déficit, le rein excrète une grande quantité d'urine diluée, entraînant une polyurie et une polydipsie intenses.

Étiologies

Le DIC peut être d'origine acquise ou congénitale.

- **Causes acquises** :
    - Tumeurs hypothalamo-hypophysaires (craniopharyngiomes, germinomes, métastases)
    - Traumatisme cérébral ou chirurgie hypophysaire
    - Infections (méningite, encéphalite, tuberculose cérébrale)
    - Maladies auto-immunes (hypophysite lymphocytaire)
    - Syndrome de Wolfram (diabète, atrophie optique, surdité)

        - Maladies granulomateuses (sarcoïdose, histiocytose)
- **Causes congénitales** :
    - Mutations du gène AVP (arginine vasopressine)
    - Dysplasie septo-optique

Symptômes

Les principaux symptômes du DIC incluent :

- **Polyurie** : augmentation excessive du volume urinaire (>3 L/jour chez l'adulte, >2 L/m2 chez l'enfant)
- **Polydipsie** : soif excessive avec ingestion importante d'eau
- **Nycturie** : besoin fréquent d'uriner la nuit
- **Déshydratation** en cas d'incapacité à boire suffisamment, avec risques de confusion, hypotension, hypernatrémie sévère

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **Analyses biologiques** :
    - Osmolarité plasmatique élevée (> 295 mOsm/kg)
    - Osmolarité urinaire basse (< 300 mOsm/kg)

    - Hypernatrémie (> 145 mmol/L en cas de restriction hydrique)
2. **Test de restriction hydrique** : absence de concentration urinaire après restriction d'eau, correction après administration de desmopressine
3. **IRM hypophysaire** : mise en évidence d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire

Traitement

Le traitement repose principalement sur l'administration de **desmopressine (DDAVP)**, un analogue de la vasopressine, sous forme orale, intranasale ou injectable.

- **Posologie** : ajustée en fonction de la réponse clinique et biologique
- **Surveillance** : équilibre hydrique, natrémie, réponse au traitement

Pronostic et complications

Le pronostic du DIC dépend de sa cause. Sous traitement, la qualité de vie est généralement bonne. Cependant, une absence de prise en charge peut entraîner des complications graves comme une hypernatrémie sévère, pouvant mener à des troubles neurologiques voire un coma.

Syndrome de la selle turcique vide (STV) : Altération de l’hypophyse

Le syndrome de la selle turcique vide (STV) est une condition anatomique et fonctionnelle qui affecte l’hypophyse. Cette glande endocrine essentielle, logée dans la selle turcique, joue un rôle clé dans la régulation hormonale du corps. Le STV est souvent détecté de manière fortuite lors d’imageries cérébrales effectuées pour d’autres raisons.

Définition et épidémiologie

Le STV se caractérise par une herniation de l’espace sous-arachnoïdien dans la selle turcique, entraînant une compression et un aplatissement de l’hypophyse contre les parois osseuses. Cela donne l’impression que la selle turcique est « vide » sur les images radiologiques. Le STV peut être classé en deux catégories :

- **STV primaire** : Il survient sans cause identifiable et est souvent associé à une augmentation de la pression intracrânienne.
- **STV secondaire** : Il résulte d’une atteinte hypophysaire préalable, comme une chirurgie, une radiothérapie ou une hémorragie hypophysaire.

L’incidence du STV primaire est plus élevée chez les femmes (rapport de 4:1 par rapport aux hommes), en particulier après la ménopause et chez les patientes en surpoids ou hypertendues.

Causes et facteurs de risque

Les principales causes du STV incluent :

- Une malformation congénitale de la dure-mère permettant l'entrée du liquide céphalorachidien (LCR) dans la selle turcique.
- Une destruction partielle ou complète de l'hypophyse due à des processus pathologiques.
- Une hypertension intracrânienne idiopathique souvent retrouvée chez les patientes obèses.

D'autres facteurs de risque comprennent les traumatismes crâniens, les interventions neurochirurgicales et les adénomes hypophysaires traités.

Manifestations cliniques

Le STV est souvent asymptomatique, mais lorsque des symptômes sont présents, ils peuvent inclure :

a) Troubles endocriniens

L'atteinte hypophysaire peut provoquer des déséquilibres hormonaux tels que :

- Un hypopituitarisme partiel ou total (déficit en ACTH, TSH, LH, FSH, GH, PRL)
- Une hyperprolactinémie modérée due à une perturbation de l'inhibition dopaminergique

- Une insuffisance corticosurrénalienne ou thyroïdienne secondaire

b) Symptômes neurologiques

- Céphalées chroniques modérées à sévères
- Troubles visuels (compression du chiasma optique dans les cas graves)
- Augmentation de la pression intracrânienne dans certaines formes associées à une hypertension intracrânienne idiopathique

c) Troubles neuropsychiatriques

- Fatigue chronique
- Troubles de l'humeur (anxiété, dépression)
- Troubles cognitifs légers

Diagnostic

Le diagnostic du STV repose essentiellement sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, qui montre une selle turcique élargie remplie de LCR avec une hypophyse aplatie contre le plancher osseux. Une évaluation hormonale complète est nécessaire pour détecter d'éventuelles déficiences endocriniennes.

Prise en charge et traitement

Le traitement dépend de la présence et de la sévérité des symptômes :

- **Patients asymptomatiques** : Aucun traitement n'est nécessaire, mais une surveillance clinique et radiologique est recommandée.
- **Déséquilibres hormonaux** : Une thérapie de substitution hormonale est initiée en fonction des déficits identifiés (cortisol, thyroxine, hormones sexuelles, hormone de croissance).
- **Symptômes neurologiques** : Les céphalées peuvent être prises en charge par des antalgiques et, dans le cas d'une hypertension intracrânienne idiopathique, une perte de poids est souvent bénéfique.
- **Complications ophtalmologiques** : Une intervention neurochirurgicale peut être envisagée en cas de compression chiasmatique sévère.

Pronostic et suivi

La majorité des patients atteints d'un STV primaire ont une évolution bénigne et ne nécessitent pas de traitement particulier. Cependant, les formes secondaires nécessitent un suivi endocrinologique régulier. Un traitement substitutif hormonal bien ajusté permet généralement d'améliorer la qualité de vie des patients.

Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur des hormones thyroïdiennes)

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) est une affection rare caractérisée par une diminution de la sensibilité des tissus cibles aux hormones thyroïdiennes. Il est principalement causé par des mutations du gène codant pour le récepteur des hormones thyroïdiennes (“THR”), principalement THRB (récepteur β), bien que des mutations dans THRA (récepteur α) aient également été décrites.

Physiopathologie

Les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), agissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs nucléaires (α et β), qui régulent l'expression génique. Une mutation dans THRB entraîne une diminution de l'affinité du récepteur pour la T3, rendant les tissus moins sensibles à l'action de l'hormone. Le THRA affecte différemment les tissus qui expriment préférentiellement ce récepteur, tels que le cœur, les os et le système nerveux central.

Signes cliniques

Le phénotype du RHT est très variable et peut inclure :

- **Goitre** : Hypertrophie de la glande thyroïdienne, souvent présente en raison de la stimulation continue par la TSH.
- **Taux élevés de T3 et T4 avec une TSH normale ou légèrement élevée**.
- **Symptômes d'hyperthyroïdie partielle** : tachycardie, hyperactivité, tremblements.
- **Symptômes d'hypothyroïdie partielle** : retard de croissance, troubles neurocognitifs, constipation.
- **Variabilité interindividuelle importante** : Certaines personnes sont asymptomatiques, tandis que d'autres présentent des symptômes contrastés d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- Un **bilan thyroïdien anormal** avec une TSH inappropriément normale ou élevée en présence d'hormones thyroïdiennes circulantes augmentées.
- Des tests génétiques identifiant des mutations dans THRB ou THRA.
- Une analyse fonctionnelle des récepteurs par des tests biologiques et d'imagerie.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif pour la RHT. La prise en charge repose sur :

- **Surveillance clinique** : En l'absence de symptômes sévères, aucun traitement n'est nécessaire.
- **Bétabloquants** : Utilisés pour traiter la tachycardie et les symptômes adrénergiques.
- **Thyroxine à haute dose** : Administrée dans certains cas pour saturer les récepteurs.
- **Thyroïdectomie** : Rarement indiquée en cas de goitre compressif.

Conclusion

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est une pathologie complexe avec une expression clinique variée. Son diagnostic repose sur l'analyse biologique et génétique, et la prise en charge est majoritairement symptomatique.

Thyrotoxicose factice : Un excès d’hormones thyroïdiennes sans hyperthyroïdie

La thyrotoxicose factice est une condition médicale dans laquelle une personne présente un excès d'hormones thyroïdiennes dans le sang, sans que la glande thyroïde soit hyperactive. Cette situation résulte souvent de la prise exogène d'hormones thyroïdiennes, volontairement ou involontairement, et peut avoir des conséquences graves sur la santé.

Mécanisme physiopathologique

La thyroïde produit normalement la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), régulées par l'hormone thyréotrope (TSH) de l'hypophyse. En cas de thyrotoxicose factice, l'apport exogène d'hormones thyroïdiennes entraîne une suppression de la sécrétion de TSH, avec une augmentation des taux sanguins de T4 et/ou T3, sans activation de la glande thyroïde elle-même.

Causes et facteurs de risque

Les causes les plus fréquentes de thyrotoxicose factice incluent :

- **Surdosage de traitement hormonal substitutif** : chez les patients hypothyroïdiens, un ajustement incorrect des doses peut provoquer une thyrotoxicose iatrogène.

- **Automédication ou erreur médicamenteuse** : ingestion accidentelle ou intentionnelle d'hormones thyroïdiennes.
- **Abus d'hormones thyroïdiennes** : dans le cadre de la perte de poids ou de l'amélioration de la performance physique.
- **Syndrome de Munchausen** : chez des patients cherchant une attention médicale excessive.
- **Consommation de produits contaminés** : certains compléments alimentaires contiennent des hormones thyroïdiennes non déclarées.

Symptômes et signes cliniques

Les manifestations cliniques sont similaires à celles de l'hyperthyroïdie et incluent :

- Perte de poids rapide
- Tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire
- Nervosité, insomnie, irritabilité
- Tremblements des mains
- Intolérance à la chaleur, sudation excessive
- Faiblesse musculaire, myopathie proximale
- Augmentation du métabolisme basal

Contrairement à la maladie de Basedow, il n'y a ni exophtalmie ni goitre.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Dosage hormonal** : TSH très basse, T4 et/ou T3 élevées.
- **Absence de captation d'iode radioactif** : distingue la thyrotoxicose factice de l'hyperthyroïdie endogène.
- **Thyroglobuline sérique effondrée** : car elle est synthétisée par la glande thyroïde.
- **Revue des antécédents médicamenteux et anamnèse rigoureuse**.

Conséquences et complications

Les complications incluent :

- Troubles cardiovasculaires (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque)
- Ostéoporose due à un remodelage osseux accru
- Fragilité musculaire et perte de masse musculaire
- Dysfonctionnement hépatique et rénal

Traitement et prise en charge

- **Arrêt de l'apport exogène d'hormones thyroïdiennes** : correction progressive pour éviter une hypothyroïdie rebond.
- **Traitement symptomatique** : bêta-bloquants pour contrôler la tachycardie et l'hypertension.
- **Suivi médical rigoureux** : surveillance des paramètres hormonaux.
- **Prise en charge psychologique** si l'ingestion était volontaire.

Conclusion

La thyrotoxicose factice est un trouble potentiellement grave qui nécessite une reconnaissance rapide et une prise en charge adaptée. Son diagnostic repose sur des indices biologiques et cliniques précis. L'éducation des patients sur les risques d'une automédication ou d'un surdosage est essentielle pour prévenir cette condition.

Hypothyroïdie congénitale rare : formes génétiques spécifiques

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est l'un des troubles endocriniens les plus courants chez les nouveau-nés, affectant environ 1 naissance sur 2000 à 4000. Toutefois, certaines formes rares de la maladie sont d'origine génétique et impliquent des mutations affectant le développement thyroïdien ou la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Ces formes génétiques spécifiques représentent un défi diagnostique et thérapeutique.

Génétique de l'hypothyroïdie congénitale rare

L'hypothyroïdie congénitale peut être classée en deux catégories principales : la dysgénésie thyroïdienne et la dyshormonogenèse.

a) Dysgénésie thyroïdienne

La dysgénésie thyroïdienne (DT) représente environ 85 % des cas d'HC. Cependant, les formes monogéniques restent rares. Certaines mutations identifiées comprennent :

- **PAX8** : impliqué dans le développement thyroïdien, une mutation dans ce gène peut entraîner une athyréose ou une hypoplasie thyroïdienne.

- **FOXE1** : mutation associée à une athyréose congénitale avec une fente palatine.
- **TSHR** : mutation du récepteur de la TSH entraînant une hypoplasie thyroïdienne.

b) Dyshormonogenèse

Cette catégorie correspond à des défauts dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Parmi les mutations les plus rares :

- **DUOX2/DUOXA2** : impliqués dans la production de peroxyde d'hydrogène, nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- **TPO** (Thyroperoxydase) : mutation causant un déficit en iodination de la thyroglobuline.
- **SLC5A5** : mutation affectant le transporteur du sodium/iode (NIS), perturbant l’absorption de l’iode par la glande thyroïde.
- **TG** : mutations du gène de la thyroglobuline réduisant la production de T3 et T4.

Manifestations cliniques

Les formes rares d’HC présentent des signes similaires aux formes plus communes :

- Ictère prolongé
- Hypotonie musculaire

- Difficultés d’alimentation
- Hernie ombilicale
- Retard de croissance et retard mental si non traité

Diagnostic et prise en charge

Le dépistage néonatal repose sur le dosage de la TSH et de la T4. Les formes génétiques rares peuvent nécessiter un séquençage génétique ciblé pour identifier la mutation en cause.

Le traitement repose sur l’administration de lévothyroxine (LT4) dès la naissance afin de prévenir les complications neurodéveloppementales. Une adaptation posologique est souvent nécessaire pour les formes de dyshormonogenèse.

Conclusion

Bien que l’hypothyroïdie congénitale soit bien prise en charge par le dépistage néonatal, les formes rares nécessitent une approche génétique pour affiner le diagnostic et optimiser la prise en charge. Les progrès en génétique moléculaire ouvrent la voie à une meilleure compréhension des anomalies congénitales thyroïdiennes.

Le goitre dyshormonogénique : un trouble de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Le **goitre dyshormonogénique** est une affection rare caractérisée par une hypertrophie de la glande thyroïde due à un déficit enzymatique affectant la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est généralement héréditaire et entraîne une hypothyroïdie congénitale ou acquise. Ce trouble résulte d'une mutation génétique affectant l'une des étapes de la biosynthèse hormonale.

Physiopathologie

La glande thyroïde joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme par la production de deux hormones principales : la **thyroxine (T4)** et la **triiodothyronine (T3)**. La synthèse de ces hormones repose sur plusieurs étapes clés, impliquant différentes enzymes et protéines. Un défaut à l'une de ces étapes entraîne une production inadéquate d'hormones et stimule une hyperplasie compensatrice de la thyroïde, conduisant à un **goitre**.

Les anomalies peuvent toucher différents mécanismes, notamment :

- Le transport de l'iode (mutation du gène **SLC5A5** codant le symporteur sodium/iode, NIS)

- L'oxydation et l'organification de l'iode (mutation du gène **TPO** codant la thyropéroxydase)
- La production de thyroglobuline (mutation du gène **TG**)
- La déiodination des hormones thyroïdiennes (mutation des gènes **DIO1** et **DIO2**)

Manifestations cliniques

Les symptômes varient en fonction du degré de dysfonctionnement thyroïdien et de la capacité compensatoire de la glande. Les principaux signes cliniques incluent :

- **Un goitre palpable**, présent à la naissance ou apparaissant durant l'enfance/adolescence
- **Une hypothyroïdie congénitale** avec retard de croissance, hypotonie, ictère prolongé et trouble du développement neurologique
- **Une hypothyroïdie acquise**, avec fatigue, prise de poids, peau sèche, bradycardie et intolérance au froid

Dans certains cas, le goitre peut devenir compressif, causant des difficultés respiratoires ou de la dysphagie.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs investigations :

1. **Dosage hormonal** : TSH élevée avec T4 basse ou normale

2. **Echographie thyroïdienne** : hypertrophie avec structure hétérogène
3. **Scintigraphie thyroïdienne** : captation anormale de l'iode radioactif
4. **Tests génétiques** : identification des mutations responsables

Traitement

Le traitement est basé sur la **thyroxine de substitution (L-T4)** pour corriger l'hypothyroïdie et limiter la croissance du goitre. Dans certains cas, une intervention chirurgicale peut être nécessaire si le goitre devient volumineux et gêne la respiration ou la déglutition.

Conclusion

Le **goitre dyshormonogénique** est une pathologie rare mais importante à dépister tôt pour prévenir les complications endocriniennes et neurologiques. Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée permettent une vie normale avec un traitement hormonal substitutif.

Hyperplasie congénitale des surrénales : formes rares

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) regroupe un ensemble de maladies génétiques affectant la biosynthèse des hormones surrénaliennes. Si la forme la plus courante est dûe à un déficit en 21-hydroxylase, il existe d'autres formes rares, notamment les déficits en 11β-hydroxylase, 17α-hydroxylase et 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.

Déficit en 11β-hydroxylase

Le déficit en 11β-hydroxylase (CYP11B1) représente environ 5 à 8 % des cas d'HCS. Cette enzyme est essentielle à la conversion du 11-désoxycortisol en cortisol et de la désoxycorticostérone (DOC) en aldostérone. Son déficit entraîne une accumulation de précurseurs androgéniques, provoquant une virilisation chez les fétus féminins et une puberté précoce chez les garçons. L'excès de DOC conduit à une hypertension artérielle due à une rétention sodée excessive.

Le diagnostic repose sur la mesure des taux élevés de 11-désoxycortisol et de DOC. Le traitement implique une substitution en glucocorticoïdes pour inhiber la sécrétion d'ACTH et limiter la production excessive d'androgènes et de DOC.

Déficit en 17α-hydroxylase

Le déficit en 17α-hydroxylase (CYP17A1) est une forme rare d'HCS qui affecte la production de cortisol et d'androgènes. Cette enzyme est responsable de la conversion des précurseurs corticaux en cortisol et de la synthèse des androgènes à partir de la prégnénolone et de la progestérone. Son déficit entraîne une accumulation de DOC et de corticostérone, ce qui résulte en une hypertension et une hypokaliémie. Par ailleurs, la diminution des androgènes provoque une absence de développement des caractères sexuels secondaires chez les deux sexes.

Le diagnostic repose sur des taux bas de cortisol et d'androgènes, et des concentrations élevées de DOC et de corticostérone. Le traitement comprend l'administration de glucocorticoïdes pour réduire l'hyperstimulation surrénalienne par l'ACTH et, chez les patients XY, une substitution en androgènes pour déclencher la virilisation.

Déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase

Le déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD3B2) est une forme extrêmement rare d'HCS affectant la biosynthèse de toutes les hormones surrénaliennes et gonadiques. Cette enzyme convertit la prégnénolone en progestérone et la DHEA en androsténédione. Son déficit entraîne une insuffisance en

cortisol et en aldostérone, avec une perte de sel associée à une hypovolémie et une hyperkaliémie.

Cliniquement, ce déficit se manifeste par une ambiguïté sexuelle chez les garçons (46,XY) et une puberté retardée chez les filles (46,XX). Les taux élevés de prégnénolone et de 17-OH-prégnénolone confirment le diagnostic. Le traitement repose sur une substitution en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes ainsi que, si nécessaire, un traitement hormonal pour assurer un développement pubertaire normal.

Conclusion

Les formes rares d'HCS illustrent la complexité de la biosynthèse hormonale surrénalienne. Une prise en charge précoce et adaptée est essentielle pour minimiser les complications métaboliques et endocriniennes. Les progrès en génétique permettent aujourd'hui un diagnostic plus précis et une meilleure personnalisation des traitements.

Adrénoleucodystrophie : Une maladie affectant les surrénales et le système nerveux

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie génétique rare et grave qui affecte principalement les glandes surrénales et le système nerveux central. Cette pathologie fait partie des leucodystrophies, un groupe de maladies caractérisées par une dégénérescence de la myéline, la gaine protectrice des neurones dans le cerveau et la moelle épinière.

Causes et transmission génétique

L'ALD est causée par des mutations du gène ABCD1 situé sur le chromosome X. Ce gène code pour une protéine impliquée dans le transport des acides gras à très longue chaîne (VLCFA) vers les péroxysomes, des organites cellulaires responsables de leur dégradation. Une mutation dans ce gène entraîne une accumulation toxique de VLCFA, affectant principalement les cellules nerveuses et les cellules des glandes surrénales.

Étant une maladie liée à l'X, elle touche principalement les hommes, bien que les femmes porteuses puissent développer des symptômes plus légers avec l'âge.

Formes cliniques de l'adrénoleucodystrophie

L'ALD peut se présenter sous différentes formes :

1. **ALD Cérébrale Infantile** : Cette forme agressive affecte les garçons entre 4 et 10 ans. Elle se manifeste par des troubles cognitifs progressifs, une perte de la vision et de l'audition, des troubles moteurs et une insuffisance surrénalienne. Sans traitement, la détérioration conduit à un état végétatif et au décès en quelques années.
2. **Adrénomyéloneuropathie (AMN)** : Forme la plus fréquente chez les adultes, elle entraîne une dégénérescence progressive de la moelle épinière, causant des troubles de la marche, une faiblesse musculaire, des douleurs et des troubles urinaires et intestinaux.
3. **Insuffisance Surrénalienne Isolée** : Chez certains patients, l'ALD se manifeste uniquement par une insuffisance des glandes surrénales, entraînant fatigue, hypotension, perte de poids et hyperpigmentation cutanée.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs examens :

- **Dosage des VLCFA** : Une augmentation anormale dans le plasma sanguin est un marqueur clé.
- **Analyse Génétique** : Recherche de mutations dans le gène ABCD1.

- **IRM Cérébrale** : Pour visualiser les lésions de la substance blanche.
- **Tests Hormonaux** : Pour détecter une insuffisance surrénalienne.

Traitements et prise en charge

Il n'existe pas de guérison pour l'ALD, mais plusieurs stratégies peuvent ralentir son évolution :

- **Greffe de Moelle Osseuse** : Peut être efficace si réalisée précocement, avant l'apparition des symptômes neurologiques avancés.
- **Thérapie Génique** : Des essais cliniques ont montré des résultats prometteurs en utilisant des vecteurs viraux pour restaurer la fonction du gène ABCD1.
- **Lorenzo's Oil** : Un mélange d'acides oléique et érucique qui peut réduire les niveaux de VLCFA chez certains patients présymptomatiques.
- **Traitement de l'Insuffisance Surrénalienne** : Par administration de corticostéroïdes pour pallier le déficit hormonal.
- **Physiothérapie et Soutien Médical** : Pour améliorer la mobilité et la qualité de vie.

Pronostic et perspectives

Le pronostic de l'ALD varie selon la forme clinique et la précocité du diagnostic. La forme cérébrale infantile progresse rapidement sans traitement, tandis que l'AMN peut évoluer sur plusieurs décennies. La recherche se concentre sur l'amélioration des thérapies géniques et l'identification de nouveaux médicaments pour ralentir la progression de la maladie.

Le syndrome triple A (Insuffisance surrénalienne, alacrymie, achalasie)

Le syndrome triple A, également appelé syndrome d'Allgrove, est une maladie génétique rare qui se caractérise par la présence de trois signes cliniques majeurs : l'insuffisance surrénalienne, l'alacrymie et l'achalasie. Cette affection est causée par des mutations du gène AAAS, qui code pour la protéine ALADIN.

Physiopathologie

Le gène AAAS est situé sur le chromosome 12q13. Il code pour la protéine ALADIN (alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder), une protéine impliquée dans le transport nucléaire des protéines et la réponse au stress cellulaire. Les mutations de ce gène perturbent le fonctionnement des glandes surrénales, des nerfs autonomes et des glandes lacrymales.

Manifestations cliniques

Insuffisance surrénalienne

L'insuffisance surrénalienne est souvent la première manifestation diagnostiquée. Elle résulte d'un déficit en cortisol, secondaire à un dysfonctionnement des glandes surrénales. Les symptômes incluent :

- Fatigue chronique,
- Hypotension artérielle,
- Hypoglycémie,
- Troubles gastro-intestinaux,
- Hyperpigmentation cutanée.

L'insuffisance surrénalienne peut être fatale si elle n'est pas diagnostiquée à temps et traitée par une corticothérapie substitutive.

Alacrymie

L'alacrymie, qui correspond à une absence de larmes, est un signe précoce du syndrome. Elle passe souvent inaperçue dans l'enfance et peut entraîner une sécheresse oculaire sévère, favorisant des infections et des lésions cornéennes.

Achalasie

L'achalasie est un trouble moteur de l'œsophage qui empêche le sphincter inférieur de se relaxer correctement, provoquant une dysphagie (difficulté à avaler), des régurgitations et une perte de poids. Le diagnostic repose sur la manométrie œsophagienne et la radiographie avec produit de contraste.

Manifestations associées

D'autres symptômes peuvent accompagner la triade classique, notamment :

- Dysautonomie : hypotension orthostatique, troubles sudoraux, dysfonction vésicale,
- Retard de croissance,
- Neuropathie sensorimotrice,
- Troubles cognitifs ou retard du développement.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association des trois signes principaux, confirmée par :

- Un dosage du cortisol plasmatique et de l'ACTH pour évaluer l'insuffisance surrénalienne,
- Un test de Schirmer pour mesurer la production lacrymale,
- Une manométrie œsophagienne pour détecter l'achalasie,
- Un test génétique pour identifier les mutations du gène AAAS.

Traitement

Le traitement du syndrome triple A est symptomatique :

- **Insuffisance surrénalienne** : administration de glucocorticoïdes (hydrocortisone) et, si nécessaire, de minéralocorticoïdes,

- **Alacrymie** : larmes artificielles et mesures pour protéger la cornée,
- **Achalasie** : dilatation endoscopique, myotomie chirurgicale (procédure de Heller) ou injection de toxine botulique.

Pronostic

Le pronostic varie en fonction de la prise en charge des symptômes. Une corticothérapie adaptée permet de prévenir les complications graves de l'insuffisance surrénalienne, tandis que la gestion de l'achalasie améliore la qualité de vie. La surveillance à long terme est essentielle en raison du risque de complications neurologiques et autonomiques progressives.

Le syndrome de Cushing endogène rare (Hyperfonctionnement surrénalien)

Le syndrome de Cushing endogène est une affection rare causée par une production excessive et prolongée de cortisol par les glandes surrénales. Cette hypercortisolémie pathologique peut résulter d'une tumeur surrénalienne, d'une hyperplasie surrénalienne ou d'autres troubles affectant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Physiopathologie

Le cortisol est une hormone essentielle régulant le métabolisme, la réponse au stress et l'inflammation. L'hyperfonctionnement surrénalien peut être d'origine :

- **Surrénalienne** : adénomes ou carcinomes surrénaliens produisant du cortisol de manière autonome.
- **Hyperplasique** : hyperplasie nodulaire pigmentée primaire (PPNAD) ou hyperplasie macronodulaire bilatérale.

Manifestations cliniques

Les symptômes du syndrome de Cushing endogène sont variés et dépendent de l'intensité et de la durée de l'hypercortisolémie :

Signes cutanés et osseux

- Peau amincie avec fragilité cutanée,
- Vergetures pourpres larges (abdomen, cuisses),
- Ecchymoses spontanées,
- Ostéoporose et fractures pathologiques.

Troubles métaboliques et cardiovasculaires

- Hypertension artérielle,
- Dyslipidémie,
- Diabète de type 2 ou intolérance au glucose,
- Prise de poids, surtout tronculaire.

Troubles endocriniens et reproductifs

- Hirsutisme et irrégularités menstruelles chez la femme,
- Hypogonadisme et diminution de la libido chez l'homme.

Troubles neuropsychiatriques

- Fatigue chronique,
- Troubles de l'humeur, anxiété et dépression,
- Troubles cognitifs.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs examens hormonaux et d'imagerie :

- Dosage du cortisol salivaire nocturne,
- Test de freinage à la dexaméthasone,
- Cortisol urinaire sur 24 heures,
- ACTH plasmatique pour différencier une origine centrale ou surrénalienne,
- Scanner ou IRM surrénalienne pour détecter une tumeur.

Traitement

Le traitement dépend de l'étiologie :

- **Chirurgie** : surrénalectomie en cas de tumeur surrénalienne,
- **Médicaments** : inhibiteurs de la stéroïdogénèse (métyrapone, mitotane),
- **Radiothérapie** si une tumeur hypophysaire est impliquée.

Pronostic

Le pronostic varie en fonction de la précocité du diagnostic et de la réponse au traitement. Une prise en charge rapide peut prévenir les complications cardiovasculaires et métaboliques.

Hypoplasie congénitale des surrénales

Définition et généralités

L’hypoplasie congénitale des surrénales (HCS) est une affection rare du développement des glandes surrénales, caractérisée par une insuffisance de la production des hormones corticostéroïdes, notamment le cortisol, l’aldostérone et parfois les androgènes. Contrairement à l’hyperplasie congénitale des surrénales (HCS classique), qui implique une prolifération excessive du cortex surrénalien due à des défauts enzymatiques dans la synthèse du cortisol, l’hypoplasie se distingue par une **formation insuffisante ou anormale du cortex surrénalien dès la période fœtale**.

Cette pathologie se manifeste généralement **dans la période néonatale ou au début de l'enfance**, bien que certaines formes tardives puissent apparaître à l'adolescence. Elle est souvent **liée à une transmission génétique récessive liée à l’X**, principalement à travers une mutation du gène **DAX1 (NR0B1)**.

Physiopathologie

Le cortex surrénalien est divisé en trois zones principales :

- **Zone glomérulée** (sécrète l’aldostérone)
- **Zone fasciculée** (sécrète le cortisol)

- **Zone réticulée** (sécrète les androgènes)

Dans l’hypoplasie congénitale, **la différenciation et le développement des cellules du cortex sont altérés**, ce qui entraîne une **diminution globale du volume cortical** et une **défaillance dans la production hormonale**. Le gène **NR0B1**, situé sur le chromosome Xp21, code pour une protéine nucléaire appelée **DAX-1**, essentielle à la régulation de la stéroïdogenèse et au développement des glandes surrénales et gonades.

L’absence ou la dysfonction de DAX-1 compromet la réponse de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, menant à une **insuffisance surrénalienne primaire**.

Présentation clinique

Les symptômes dépendent du degré d’atteinte hormonale. Chez le nouveau-né ou le nourrisson, les signes d’appel sont souvent :

- **Hypoglycémie sévère**
- **Vomissements répétés**
- **Déshydratation**
- **Perte de poids**
- **Hypotension artérielle**
- **Hyperkaliémie et hyponatrémie**
- **Pigmentation cutanée** (due à l’élévation d’ACTH)

Chez les garçons, on peut observer une puberté retardée ou absente. Chez les filles, les signes peuvent être moins spécifiques. Dans les cas non traités, une **crise surrénalienne aiguë** peut survenir, mettant en jeu le pronostic vital.

Formes cliniques

1. Forme liée à l'X (mutation de DAX-1)

C'est la forme la plus fréquente. Elle touche essentiellement les garçons. La maladie peut être isolée ou s'inscrire dans un **syndrome plus large**, tel que le syndrome de deletion Xp21 (incluant dystrophie musculaire de Duchenne, et déficience intellectuelle).

2. Hypoplasie congénitale non liée à l'X

Elle peut être associée à d'autres syndromes génétiques rares comme :

- Le syndrome de **Smith-Lemli-Opitz**
- La **triple A syndrome** (Achalasie, Alacrime, Addison)
- La **hypoplasie surrénalienne avec dysplasie testiculaire**

Diagnostic

a) Examens biologiques

- ↓ Cortisol plasmatique

- ↓ Aldostérone
- ↑ ACTH
- ↑ Rénine
- Électrolytes : **hyponatrémie, hyperkaliémie**

b) Imagerie

- IRM ou échographie abdominale : glandes surrénales souvent petites, atrophiées

c) Analyses génétiques

- Test de mutation du gène **NR0B1**
- Études de microdélétions sur Xp21

Prise en charge et traitement

Le traitement repose sur le **remplacement hormonal à vie** :

- **Hydrocortisone** pour substituer le cortisol (10–15 mg/m²/j)
- **Fludrocortisone** pour l'aldostérone (0,05–0,2 mg/j)
- Supplémentation en **sel** chez les nouveau-nés

Une éducation des parents et du patient est essentielle : gestion des situations de stress (fièvre, chirurgie, vomissements), **carte d'insuffisance surrénalienne**, **injection d'urgence d'hydrocortisone** (Solucortef).

Pronostic

Avec un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée, les enfants peuvent mener une vie relativement normale. Cependant, certains patients développeront une **hypogonadisme hypogonadotrope** à l'adolescence, nécessitant un traitement hormonal substitutif sexuel. Une surveillance endocrinienne étroite est essentielle tout au long de la vie.

Aspects génétiques et conseil familial

La transmission étant **récessive liée à l'X**, le conseil génétique est primordial. Une mère porteuse a **50 % de risque de transmettre le gène muté à un fils (atteint)** et **50 % à une fille (porteuse saine)**. Un dépistage prénatal est possible si la mutation est identifiée.

Conclusion

L'hypoplasie congénitale des surrénales est une maladie endocrinienne rare mais grave. Son diagnostic repose sur une association d'indices cliniques, biologiques et génétiques. Grâce au progrès des analyses moléculaires et à une meilleure compréhension du rôle de DAX-1, le pronostic s'est amélioré, bien que la pathologie requière une prise en charge spécialisée à vie.

Tumeurs rares des surrénales : Corticosurrénalome

Les tumeurs des glandes surrénales sont rares, mais parmi elles, le corticosurrénalome (ou carcinome corticosurrénalien) est une forme particulièrement agressive et maligne. Il représente environ 1 à 2 cas par million d'habitants chaque année et peut survenir à tout âge, bien qu'il soit plus fréquent chez l'enfant et l'adulte d'âge moyen.

Anatomie et fonction des glandes surrénales

Les glandes surrénales sont situées au-dessus de chaque rein et sont responsables de la production de plusieurs hormones essentielles, telles que le cortisol, l'aldostérone et les androgènes. Elles sont composées de deux parties : la médullosurrénale (qui produit l'adrénaline et la noradrénaline) et le cortex surrénalien (qui produit les hormones stéroïdiennes).

Le corticosurrénalome est une tumeur maligne du cortex surrénalien qui peut entraîner une production excessive de ces hormones, provoquant divers syndromes cliniques.

Causes et facteurs de risque

Les causes exactes du corticosurrénalome ne sont pas complètement élucidées, mais plusieurs facteurs de risque ont été identifiés :

- **Génétique** : certaines mutations, comme celles du gène TP53 (associé au syndrome de Li-Fraumeni), augmentent le risque.
- **Facteurs environnementaux** : l'exposition à certains agents chimiques pourrait jouer un rôle, bien que les données soient limitées.
- **Facteurs hormonaux** : un déréglement hormonal pourrait favoriser la croissance tumorale.

Symptômes et manifestations cliniques

Les signes et symptômes varient selon la production hormonale de la tumeur :

1. **Syndrome de Cushing** (excès de cortisol) :
    - Prise de poids rapide, surtout au niveau du visage et du tronc
    - Hypertension artérielle
    - Ostéoporose
    - Diabète secondaire
    - Faiblesse musculaire

2. **Hyperandrogénisme** (excès d'androgènes) :
    - Chez la femme : hirsutisme, irrégularités menstruelles, voix plus grave
    - Chez l'homme : augmentation de la masse musculaire et perte de cheveux
3. **Hyperaldostéronisme** (excès d'aldostérone) :
    - Hypertension sévère
    - Faiblesse musculaire due à une hypokaliémie
    - Troubles cardiaques
4. **Forme non fonctionnelle** :
    - Symptômes tardifs liés à la taille de la tumeur (douleurs abdominales, compression d'organes voisins)

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs étapes :

- **Dosages hormonaux** : mesure du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes pour déterminer l'activité hormonale de la tumeur.
- **Imagerie médicale** : le scanner et l'IRM permettent de visualiser la tumeur et évaluer son extension.
- **Biopsie et histologie** : en cas de doute diagnostique, une analyse des cellules tumorales peut être réalisée.

- **Scintigraphie surrénalienne** : permet d'observer l'activation de la glande.

Traitement et pronostic

Le traitement repose sur plusieurs approches :

1. **Chirurgie** : l'adénectomie surrénalienne (ablation de la glande atteinte) est le traitement de choix si la tumeur est résécable.
2. **Chimiothérapie et médications ciblées** : le mitotane est spécifiquement utilisé pour traiter les corticosurrénalomes. Il inhibe la production hormonale et ralentit la progression tumorale.
3. **Radiothérapie** : parfois utilisée en cas de récidive locale ou de métastases.
4. **Traitement symptomatique** : gestion des complications hormonales par des médicaments spécifiques.

Le pronostic est sombre, avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 40 % en raison du diagnostic souvent tardif et de l'agressivité de la tumeur.

Tumeurs non sécrétantes de la surrénale

Les tumeurs non sécrétantes de la surrénale constituent un groupe de masses surrénaliennes qui ne produisent pas d’hormones en excès et qui sont souvent découvertes de manière fortuite lors d'examens d’imagerie. Contrairement aux tumeurs fonctionnelles, elles n’entraînent pas de symptômes endocriniens, ce qui rend leur diagnostic et leur prise en charge spécifiques.

Anatomie et fonction de la surrénale

Les glandes surrénales sont situées au-dessus de chaque rein et sont composées de deux parties principales : la médullosurrénale, qui sécrète des catécholamines, et le cortex surrénalien, qui produit les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les androgènes. Une tumeur non sécrétante affecte principalement le cortex, bien qu’elle puisse aussi concerner la médullosurrénale sans hyperfonctionnement.

Épidémiologie et étiologie

La prévalence des tumeurs surrénaliennes incidentales (incidentalomes) est estimée entre 1 et 7 % dans la population adulte, avec une fréquence croissante avec l’âge. Les tumeurs non sécrétantes représentent environ 70 % des incidentalomes surrénaliens. Elles peuvent être bénignes (adénomes) ou

malignes (carcinomes corticosurrénaliens, métastases, myélolipomes, kystes, etc.).

Diagnostic

Le diagnostic des tumeurs non sécrétantes repose principalement sur l'imagerie et des analyses biologiques visant à exclure une hypersécrétion hormonale.

- **Imagerie :** Le scanner avec injection de produit de contraste est la modalité privilégiée. Une tumeur bénigne présente généralement une densité faible (< 10 UH), une perte de contraste rapide et une bordure régulière.
- **IRM :** Utile pour caractériser la composition lipidique des tumeurs et distinguer les lésions bénignes des malignes.
- **Biologie :** Le bilan hormonal exclut une hyperfonction surrénalienne (cortisol, aldostérone, catécholamines, androgènes).

Prise en charge

La gestion des tumeurs non sécrétantes dépend de leur taille et de leur potentiel évolutif :

- **Tumeurs < 4 cm et non évolutives :** Surveillance radiologique annuelle pendant 4 à 5 ans.

- **Tumeurs ≥ 4 cm ou évolutives :** Chirurgie indiquée en raison du risque accru de malignité.
- **Métastases surrénaliennes :** Prise en charge selon la tumeur primitive, incluant potentiellement une surrénalectomie.

Pronostic

Les tumeurs bénignes ont un excellent pronostic, avec un faible risque de transformation maligne. En revanche, les carcinomes corticosurrénaliens sont rares mais de mauvais pronostic, nécessitant un diagnostic et une prise en charge précoces.

Conclusion

Les tumeurs non sécrétantes surrénaliennes sont courantes et majoritairement bénignes. Leur prise en charge repose sur l’évaluation de leur taille, de leur évolution et de leur potentiel malin. Une surveillance adaptée permet d’éviter les interventions inutiles tout en détectant précocement les lésions à risque.

Insulinome : Une tumeur pancréatique responsable d'une production excessive d'insuline

L'insulinome est une tumeur rare du pancréas qui sécrète excessivement de l'insuline, l'hormone responsable de la régulation du taux de glucose sanguin. Cette surproduction entraîne une hypoglycémie sévère et récurrente, pouvant mettre en danger la vie du patient si elle n'est pas traitée rapidement.

Physiopathologie de l'insulinome

Le pancréas joue un rôle clé dans le métabolisme du glucose grâce aux cellules bêta des îlots de Langerhans qui produisent l'insuline. En temps normal, cette hormone est libérée en réponse à une élévation de la glycémie et favorise l'absorption du glucose par les cellules. Cependant, en présence d’un insulinome, la sécrétion d'insuline devient inappropriée, indépendamment des besoins énergétiques de l'organisme.

Cette sécrétion excessive entraîne une hypoglycémie persistante, caractérisée par une triade de symptômes connue sous le nom de triade de Whipple :

1. **Symptômes neuroglycopéniques** : confusion, troubles du comportement, convulsions, perte de conscience.
2. **Symptômes adrénergiques** : sueurs, palpitations, tremblements, faim intense.

3. **Correction des symptômes après ingestion de glucose**.

Épidémiologie et causes

L'insulinome est une tumeur rare avec une incidence estimée à 1 cas par million d’habitants par an. La majorité des insulinomes (90%) sont bénins et solitaires, tandis qu’environ 10% sont malins ou associés à des syndromes génétiques tels que la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1).

Diagnostic de l'insulinome

Le diagnostic repose sur plusieurs éléments :

- **Bilan biologique** : Lors d’une crise hypoglycémique, une glycémie basse est associée à un taux élevé d'insuline plasmatique, de peptide C et de proinsuline, confirmant une sécrétion endogène inappropriée.
- **Test de jeûne prolongé** : Un test de jeûne de 48 à 72 heures peut être réalisé en milieu hospitalier pour provoquer une hypoglycémie et évaluer la réponse insulinique.
- **Imagerie** : Une échographie endoscopique, une IRM ou un scanner abdominal permettent de localiser la tumeur.
- **Cathétérisme veineux sélectif** : En cas de difficulté diagnostique, un prélèvement sanguin veineux ciblé

peut être réalisé pour identifier la zone de sécrétion excessive d'insuline.

Traitements disponibles

Le traitement de référence de l'insulinome est chirurgical :

- **Énucléation tumorale** : Intervention privilégiée pour les tumeurs bénignes accessibles.
- **Pancréatectomie partielle** : Recommandée pour les lésions multiples ou mal localisées.
- **Chimiothérapie et traitements ciblés** : Indiqués dans les formes malignes ou métastatiques.
- **Traitement médical** : Chez les patients inopérables, la diazoxide ou les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés pour réduire la sécrétion d’insuline.

Pronostic et suivi

Le pronostic est généralement excellent après une résection chirurgicale réussie, avec un faible taux de récidive. Cependant, un suivi à long terme est nécessaire pour détecter d’éventuelles récidives, notamment chez les patients atteints de NEM1.

Glucagonome : Une tumeur rare du pancréas

Le glucagonome est une tumeur neuroendocrine rare du pancréas qui entraîne une sécrétion excessive de glucagon, une hormone responsable de l'augmentation du taux de glucose sanguin. Cette affection est généralement maligne et s'accompagne d'un ensemble de symptômes regroupés sous le nom de syndrome du glucagonome.

Physiopathologie et causes

Le glucagon est une hormone produite par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas. Il agit principalement sur le foie pour stimuler la production de glucose via la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Lorsqu'une tumeur pancréatique produit un excès de glucagon, l'homéostasie glycémique est perturbée, entraînant un diabète sucré modérément sévère et une hyperglycémie persistante.

La cause exacte du glucagonome demeure inconnue, mais des mutations génétiques et des syndromes héréditaires comme la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) sont parfois impliqués.

Signes et symptômes

Les manifestations cliniques du glucagonome incluent :

- **Érythème nécrolytique migrateur (ENM)** : Une éruption cutanée caractéristique, souvent située sur les jambes, le visage et le périnée.
- **Diabète sucré** : Modérément sévère, résistant aux traitements classiques.
- **Perte de poids** : Significative et inexpliquée.
- **Anémie normocytaire** : Résultant d'une carence nutritionnelle ou d'un effet direct de la tumeur.
- **Thromboembolie veineuse** : Risque accru de formation de caillots sanguins.
- **Troubles digestifs** : Diarrhée, douleurs abdominales et anomalies hépatiques en cas de métastases.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs critères :

1. **Dosage du glucagon plasmatique** : Un taux supérieur à 500 pg/mL est hautement évocateur.
2. **Imagerie médicale** : Le scanner abdominopelvien, l'IRM et la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine permettent de localiser la tumeur et d'évaluer les métastases.
3. **Biopsie** : Confirmation histologique en cas de suspicion.

Traitement

Le traitement principal du glucagonome repose sur :

- **La chirurgie** : Exérèse de la tumeur lorsqu'elle est localisée.
- **Les analogues de la somatostatine (ex. octréotide, lanréotide)** : Inhibent la sécrétion de glucagon et soulagent les symptômes.
- **La chimiothérapie et thérapies ciblées** : Utilisées en cas de métastases.
- **Soins de support** : Contrôle du diabète et correction des déficits nutritionnels.

Pronostic

Le pronostic du glucagonome dépend du stade au moment du diagnostic. Si la tumeur est réséquée précocement, le taux de survie est élevé. Cependant, en présence de métastases hépatiques, l'évolution est moins favorable.

Le VIPome (Tumeur sécrétant du peptide intestinal vasoactif)

Le VIPome est une tumeur neuroendocrine rare qui sécrète de grandes quantités de peptide intestinal vasoactif (VIP). Cette condition est également appelée syndrome de Verner-Morrison, choléra pancréatique ou WDHA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, and Achlorhydria syndrome). Elle est caractérisée principalement par des diarrhées aqueuses sévères, une hypokaliémie et une achlorhydrie, pouvant mener à des complications sévères.

Physiopathologie

Le VIP est un neuropeptide impliqué dans la régulation des sécrétions intestinales et la relaxation du muscle lisse. Dans un contexte normal, il favorise la sécrétion d’eau et d’électrolytes dans l’intestin, entraînant une motilité intestinale accrue. Lorsqu’une tumeur sécrète excessivement du VIP, cette hyperstimulation provoque une diarrhée massive et persistante, pouvant atteindre plusieurs litres par jour. Cela entraîne une déshydratation sévère, une perte de potassium et d'autres déséquilibres électrolytiques pouvant affecter le fonctionnement cardiaque et musculaire.

Épidémiologie

Le VIPome est une maladie rare, avec une incidence estimée à environ 1 cas par 10 millions d’habitants par an. Il touche

majoritairement les adultes entre 30 et 50 ans, bien qu'il puisse également être observé chez les enfants. Environ 90 % des VIPomes sont d'origine pancréatique, principalement dans le corps ou la queue du pancréas. Plus rarement, ces tumeurs peuvent être retrouvées dans d'autres localisations du système neuroendocrinien, comme les ganglions sympathiques ou l'intestin.

Symptômes et diagnostic

Les manifestations cliniques du VIPome incluent :

- **Diarrhée aqueuse chronique** (>3L/jour), persistante même à jeun
- **Déshydratation sévère**, pouvant entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle
- **Hypokaliémie**, causant une faiblesse musculaire, des crampes et des arythmies
- **Achlorhydrie**, conséquence de l'inhibition de la sécrétion gastrique
- **Rougeurs cutanées et hypercalcémie** (moins fréquentes)

Le diagnostic repose sur plusieurs examens :

- **Dosage plasmatique du VIP**, généralement >200 pg/mL (norme <50 pg/mL)

- **Ionogramme sanguin**, révélant une hypokaliémie et une acidose métabolique
- **Imagerie (CT-scan, IRM, PET-scan Ga-68 DOTATATE)**, permettant d'identifier la tumeur et ses éventuelles métastases
- **Tests de stimulation** (rarement nécessaires), confirmant l'hypersecrétion de VIP

Traitement

Le traitement repose sur plusieurs approches :

1. **Rééquilibration hydro-électrolytique**
    - Perfusions intraveineuses pour corriger la déshydratation et l'hypokaliémie
    - Médicaments ralentissant la diarrhée (somatostatine, analogues comme l'octréotide ou le lanréotide)
2. **Traitement chirurgical**
    - La chirurgie est le traitement curatif privilégié si la tumeur est localisée et résécable.
    - En cas de métastases, une chirurgie cytoréductrice peut être envisagée pour réduire les symptômes.
3. **Traitements médicaux et palliatifs**

- Analogues de la somatostatine pour contrôler la sécrétion de VIP
- Chimiothérapie (streptozotocine, 5-FU, capécitabine, temozolomide) en cas de maladie avancée
- Radiothérapie ciblée par analogues du récepteur de la somatostatine (PRRT : Peptide Receptor Radionuclide Therapy)

Pronostic

Le pronostic du VIPome dépend de plusieurs facteurs, notamment la précocité du diagnostic et la présence de métastases. Lorsque la tumeur est localisée et réséquée complètement, le taux de survie à 5 ans peut atteindre 80-90 %. En revanche, en cas de maladie métastatique, la survie médiane est d’environ 2 à 4 ans avec un traitement adapté.

Conclusion

Le VIPome est une tumeur neuroendocrine rare mais potentiellement grave en raison de ses complications électrolytiques et hémodynamiques. Une reconnaissance précoce des symptômes et un diagnostic rapide permettent d'améliorer la prise en charge et d'optimiser le pronostic des patients.

Somatostatinome : Tumeur sécrétant de la somatostatine

Le somatostatinome est une tumeur neuroendocrine rare qui sécrète de la somatostatine, une hormone inhibitrice clé du système endocrinien. Cette tumeur affecte principalement le pancréas et le duodénum, bien que d'autres localisations soient possibles. Son diagnostic est souvent retardé en raison de la nature insidieuse de ses symptômes et de son faible taux d'incidence.

Physiopathologie

La somatostatine est une hormone qui régule diverses fonctions endocriniennes et exocriniennes en inhibant la sécrétion de nombreuses autres hormones, notamment l'insuline, le glucagon, la gastrine et la sécrétion acide gastrique. Lorsque la production de somatostatine devient excessive en raison d’un somatostatinome, elle entraîne un ensemble de symptômes connus sous le nom de syndrome du somatostatinome.

Épidémiologie

Les somatostatinomes sont extrêmement rares, représentant moins de 1 % des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP). Leur incidence est estimée à environ 1 cas pour 40 millions de personnes par an.

Signes et symptômes

Le syndrome du somatostatinome est caractérisé par une triade classique comprenant :

1. **Diabète sucré** – En raison de l'inhibition de la sécrétion d'insuline.
2. **Stéatorrhée** – Secondaire à l'inhibition des enzymes pancréatiques.
3. **Hypochlorhydrie** – Causée par l’inhibition de la sécrétion acide gastrique.

D'autres symptômes peuvent inclure une perte de poids, une diarrhée, une cholélithiase due à une vidange biliaire réduite et une anémie.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs examens :

- **Dosage sanguin** : Des niveaux élevés de somatostatine plasmatique sont indicateurs.
- **Imagerie médicale** : La tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la scintigraphie à l'octréotide permettent de localiser la tumeur.
- **Biopsie** : Confirme la nature neuroendocrine de la tumeur avec des marqueurs immunohistochimiques comme la synaptophysine et la chromogranine A.

Traitement

Le traitement principal du somatostatinome repose sur l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur. En cas de maladie métastatique ou non résécable, des alternatives thérapeutiques sont envisagées :

- **Analogues de la somatostatine** (ex. octréotide, lanréotide) pour contrôler les symptômes.
- **Chimiothérapie** (streptozocine, capécitabine, temozolomide) pour les formes agressives.
- **Radiothérapie interne vectorisée** avec des analogues radiomarqués de la somatostatine.

Pronostic

Le pronostic dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic. Les somatostatinomes pancréatiques ont tendance à être plus agressifs que ceux du duodénum. Lorsque la tumeur est réséquée précocement, le pronostic est favorable, mais en présence de métastases, l'espérance de vie diminue significativement.

Syndrome de Zollinger-Ellison (ZES)

Le **syndrome de Zollinger-Ellison (ZES)** est une affection rare caractérisée par la présence de **gastrinomes**, des tumeurs neuroendocrines souvent malignes, qui sécrètent de grandes quantités de **gastrine**. Cette hormone stimule excessivement la sécrétion d'acide gastrique par l’estomac, menant à la formation de multiples **ulcères gastroduodénaux**, des douleurs abdominales sévères, et parfois des complications digestives sérieuses.

Physiopathologie

La gastrine est normalement produite par les cellules G de l'antre gastrique et régule la sécrétion acide en réponse à la présence d'aliments. Dans le ZES, des tumeurs (généralement situées dans le pancréas ou le duodénum) produisent de la gastrine de façon incontrôlée. Cette hypergastrinémie entraîne une hyperacidité gastrique majeure, souvent au-delà des niveaux observés dans les ulcères classiques. Le pH gastrique devient très bas, provoquant des lésions de la muqueuse digestive et empêchant l’absorption normale de certains nutriments.

Épidémiologie

Le ZES est extrêmement rare, avec une incidence estimée à **1 à 3 cas par million d’habitants par an**. Environ **25 % des cas**

sont associés à une condition génétique appelée **néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1)**, une affection héréditaire qui provoque des tumeurs dans plusieurs glandes endocrines.

Tableau clinique

Les manifestations du ZES sont principalement digestives :

- **Douleur abdominale épigastrique**, souvent décrite comme brûlante.
- **Ulcères multiples** dans des localisations inhabituelles (jéjunum).
- **Diarrhée** chronique (présente dans 50 à 75 % des cas), due à l'inactivation des enzymes pancréatiques par l'acidité excessive.
- **Reflux gastro-œsophagien** sévère.
- **Perte de poids**, malnutrition.
- **Nausées, vomissements, hématémèse ou méléna** en cas de saignement digestif.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs examens :

1. Dosage de la gastrinémie

- Une **gastrinémie à jeun > 1000 pg/mL** avec un **pH gastrique < 2** est hautement évocatrice.
- Si la gastrinémie est modérément élevée (200-1000 pg/mL), un **test de stimulation à la sécrétine** peut être effectué.

2. Imagerie

- **Endoscopie digestive haute** : ulcères multiples, aspect inflammatoire marqué.
- **Tomodensitométrie (TDM)** ou **IRM abdominale** : pour localiser les tumeurs.
- **Échographie endoscopique** et **scintigraphie au somatostatine-récepteur** (Octreoscan) pour détecter des petites tumeurs ou des métastases.

3. Recherche de la MEN1

- Bilan endocrinien complet : parathormone, calcium, prolactine.
- Analyse génétique si suspicion familiale.

Traitement

Le traitement vise à :

1. Contrôler l’hypersécrétion acide

- **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** à fortes doses (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole).
- Dans de rares cas résistants, une **vagotomie** (interruption du nerf vague) peut être proposée.

2. Traitement des tumeurs

- **Résection chirurgicale** si la tumeur est localisée.
- En cas de métastases hépatiques, options comme l’**embolisation**, la **chimiothérapie ciblée**, ou les **analogues de la somatostatine** peuvent être envisagées.
- Dans les formes associées à la MEN1, la chirurgie est souvent plus difficile, car les tumeurs sont multiples et diffuses.

Pronostic

Le pronostic dépend de la **présence de métastases** (souvent hépatiques) et de l’association à la MEN1. En l’absence de métastases, la chirurgie peut être curative. La **survie à 5 ans** dépasse les **80 %** dans les formes localisées, mais chute significativement en cas de métastases.

Suivi

Le suivi comprend :

- Dosage régulier de la gastrine.
- Surveillance de l'efficacité des IPP.
- Contrôle endoscopique régulier.
- Imagerie périodique pour détecter les récidives ou les métastases.

Hypoparathyroïdie génétique ou auto-immune

L’hypoparathyroïdie est une affection endocrinienne rare caractérisée par une production insuffisante ou absente de **parathormone (PTH)**, une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes et cruciale dans la régulation du calcium et du phosphate dans le sang. Cette carence hormonale provoque une **hypocalcémie** et une **hyperphosphatémie**, entraînant des symptômes neuromusculaires, cognitifs et cardiovasculaires. Parmi les différentes formes de cette pathologie, les **étiologies génétiques et auto-immunes** sont deux causes majeures non chirurgicales.

Physiopathologie

La **PTH** agit principalement sur trois organes cibles : l'os (mobilisation du calcium), les reins (réabsorption du calcium et excrétion du phosphate) et l’intestin (indirectement, via la vitamine D active). En son absence, le calcium sérique chute, causant des spasmes musculaires, des tétanies, une irritabilité neuromusculaire, des convulsions et des troubles cognitifs.

Hypoparathyroïdie génétique

La forme génétique est souvent diagnostiquée chez les enfants ou les jeunes adultes. Elle peut être **isolée** ou faire partie d’un **syndrome complexe**.

Hypoparathyroïdie isolée

Certains cas résultent de mutations dans des gènes impliqués dans le développement ou le fonctionnement des parathyroïdes, comme :

- **Gène CASR** (Calcium-Sensing Receptor) : Mutation activatrice menant à une inhibition excessive de la PTH malgré une hypocalcémie.
- **Gène GCM2** : Facteur de transcription essentiel au développement des glandes parathyroïdes.
- **Gène PTH** lui-même, bien que très rare.

Hypoparathyroïdie syndromique

Elle s’inscrit dans le cadre de syndromes génétiques comme :

- **Syndrome de DiGeorge (22q11.2)** : Déficit de développement des structures dérivées de la 3e et 4e poche pharyngée, causant une aplasie des parathyroïdes, une cardiopathie congénitale, un thymus hypoplasique, etc.
- **Syndrome HDR (Hypoparathyroïdie, surdité neurosensorielle, dysplasie rénale)** dû à une mutation du gène **GATA3**.
- **Syndrome de Kenny-Caffey**, **syndrome de Sanjad-Sakati**, associés à des anomalies osseuses et à un retard de croissance.

Hypoparathyroïdie auto-immune

Elle peut survenir isolément ou dans le cadre de **polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI)**, plus spécifiquement le **syndrome APECED (ou PEAI de type 1)**, lié à une mutation du gène **AIRE (autoimmune regulator)**.

Ce syndrome se manifeste généralement par une triade classique :

- **Candidose chronique mucocutanée**
- **Hypoparathyroïdie**
- **Insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison)**

La destruction des glandes parathyroïdes est causée par une infiltration lymphocytaire et une production d'autoanticorps dirigés contre des protéines spécifiques, comme la **NACHT leucine-rich-repeat protein 5 (NALP5)**, un antigène parathyroïdien.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un **bilan biologique** montrant une hypocalcémie, une hyperphosphatémie, une PTH effondrée ou inappropriée, et parfois une hypomagnésémie. Un dosage de la **25(OH)D** permet d'éliminer une carence en vitamine D. En cas de suspicion génétique ou auto-immune, un **bilan génétique** ou une recherche d'**auto-anticorps** est indiquée.

Manifestations cliniques

Les symptômes varient selon la sévérité et l'âge de début :

- **Tétanie**, **crampes**, **fourmillements**, **spasmes laryngés**
- **Troubles cognitifs**, **anxiété**, **dépression**
- **Cataractes précoces**
- **Allongement de l'intervalle QT**, troubles du rythme
- **Calcifications cérébrales** (ganglions de la base)

Prise en charge

Le traitement vise à **corriger l'hypocalcémie** et à **prévenir les complications** :

- **Calcium oral** et **vitamine D active (calcitriol ou alphacalcidol)**
- Surveillance de la **calcémie**, **phosphatémie**, **créatinine**, **calciurie**
- En cas de formes sévères ou résistantes, on peut envisager un traitement substitutif par **rhPTH 1-84 (Natpar)** dans certains pays

Dans les formes génétiques ou auto-immunes, le suivi multidisciplinaire (génétique, endocrinologie, néphrologie, etc.) est recommandé.

Pronostic et qualité de vie

Bien que le traitement permette généralement de contrôler les symptômes, la qualité de vie peut être altérée par des fluctuations de la calcémie, des douleurs chroniques, une anxiété persistante, ou des complications rénales. La prévention de la néphrocalcinose par la surveillance de la calciurie est primordiale.

Pseudohypoparathyroïdie (PHP) – Résistance à la parathormone

La pseudohypoparathyroïdie (PHP) est un groupe rare de troubles génétiques caractérisés par une **résistance des tissus cibles à l'action de la parathormone (PTH)**, malgré une sécrétion normale ou même élevée de cette hormone. Contrairement à l'hypoparathyroïdie classique, où la sécrétion de PTH est insuffisante, les patients atteints de PHP présentent des signes cliniques de déficit en PTH, mais avec des concentrations sériques élevées de cette hormone.

Physiopathologie

La parathormone est essentielle pour réguler le métabolisme du calcium et du phosphate. Elle agit principalement sur les reins, les os et, indirectement, les intestins pour :

- Augmenter la réabsorption rénale du calcium,
- Stimuler la libération de calcium osseux,
- Réduire la réabsorption du phosphate,
- Stimuler la production de calcitriol (forme active de la vitamine D) dans les reins.

Dans la PHP, le **récepteur de la PTH (PTH1R)** ou les protéines de signalisation intracellulaire comme **la protéine Gs alpha (codée par le gène GNAS)** sont altérés. Cela entraîne une incapacité à répondre adéquatement à la PTH,

particulièrement dans les tubules rénaux proximaux. Il en résulte une **hypocalcémie**, une **hyperphosphatémie** et une **élévation de la PTH** en raison du feedback négatif.

Classification des pseudohypoparathyroïdies

Il existe plusieurs types de PHP, classifiés selon la présentation clinique, la génétique et la réponse au test de stimulation à la PTH :

1. PHP de type 1a (PHP1A)

- Résistance à la PTH et à d'autres hormones (TSH, GHRH, etc.),
- Présence du **phénotype d'Albright** (stature courte, obésité, faciès arrondi, os métacarpiens raccourcis),
- Mutations inactivatrices du gène **GNAS** héritées de la mère (car le gène est soumis à empreinte génomique).

2. PHP de type 1b (PHP1B)

- Résistance principalement à la PTH, sans caractéristiques physiques d'Albright,
- Anomalies épigénétiques au niveau du locus **GNAS**,
- Hypométhylation du promoteur exon A/B du gène GNAS.

3. PHP de type 1c

- Similaire au type 1a mais avec une protéine Gs alpha normale in vitro.

4. PHP de type 2

- Hypocalcémie et hyperphosphatémie avec élévation de la PTH,
- Réponse normale de l'AMPc mais réponse anormale du calcium urinaire au test à la PTH,
- Mécanisme encore mal compris.

Symptômes et manifestations cliniques

Les manifestations cliniques varient selon la sévérité de la résistance à la PTH et d'autres hormones :

- **Crampes musculaires**, **tétanie**, **paresthésies**, surtout des extrémités et du visage,
- **Convulsions** dans les cas sévères non traités,
- **Calcifications intracrâniennes** (notamment des noyaux gris centraux),
- **Retard de croissance**, **déficit intellectuel** (surtout dans PHP1A),
- Troubles dentaires et anomalies squelettiques dans les formes avec phénotype d'Albright.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Bilans biologiques** : hypocalcémie, hyperphosphatémie, PTH élevée,
- **Dosage de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)2D**,
- **Test de stimulation à la PTH recombinante** : utile pour différencier le type 1 (réponse d'AMPc réduite) du type 2 (AMPc normal, mais réponse calcique absente),
- **Analyse génétique** : recherche de mutation GNAS ou anomalies épigénétiques.

Prise en charge et traitement

Il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge vise à corriger les anomalies biologiques et à éviter les complications :

- **Supplémentation en calcium** (oral),
- **Vitamine D active** (calcitriol ou alfacalcidol),
- Surveillance régulière de la calcémie, phosphatémie et fonction rénale,
- Traitement des autres résistances hormonales si présentes (ex. : hypothyroïdie).

Les formes avec déficit cognitif peuvent nécessiter un soutien scolaire et neuropsychologique. Un suivi multidisciplinaire est recommandé.

Pronostic

Avec une prise en charge adéquate, le pronostic est globalement bon. Toutefois, des complications neurologiques (calcifications cérébrales), osseuses et métaboliques peuvent survenir si le traitement est inadéquat.

Hyperparathyroïdie néonatale sévère (HPNS)

L'hyperparathyroïdie néonatale sévère (HPNS) est une maladie endocrinienne rare, mais potentiellement fatale, du nouveau-né. Elle résulte d'une surproduction de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes, ce qui entraîne une hypercalcémie sévère dès les premiers jours ou semaines de vie. Ce trouble est le plus souvent lié à une mutation inactivatrice du gène **CASR** (calcium-sensing receptor), héritée de manière autosomique récessive. La forme sévère, contrairement à l'hyperparathyroïdie bénigne familiale (FBH), provoque des complications rapidement progressives et nécessite une prise en charge urgente.

Physiopathologie

Le récepteur sensible au calcium (CaSR) joue un rôle clé dans la régulation de la sécrétion de PTH. En temps normal, une élévation du calcium sérique inhibe la libération de PTH par un rétrocontrôle négatif. En cas de mutation inactivatrice biallélique du gène **CASR**, les cellules parathyroïdiennes interprètent à tort des taux normaux (ou même élevés) de calcium comme étant bas. Cela entraîne une sécrétion excessive de PTH, provoquant une hypercalcémie sévère, une hypophosphatémie, une hypercalciurie, ainsi qu'une résorption osseuse accélérée.

Présentation clinique

Les signes cliniques apparaissent dans les premiers jours ou semaines de vie et peuvent inclure :

- Hypotonie sévère
- Difficultés respiratoires
- Irritabilité, léthargie
- Fractures osseuses spontanées
- Déformations squelettiques
- Ralentissement de la croissance
- Vomissements, constipation
- Polyurie et déshydratation

Sans traitement, l'HPNS peut entraîner une insuffisance respiratoire, une crise hypercalcémique et le décès.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la combinaison de signes cliniques, biologiques et génétiques :

- **Biologie :**
    - Hypercalcémie sévère (souvent > 15 mg/dL)
    - Taux de PTH très élevés
    - Hypophosphatémie

    - Hypercalciurie paradoxale
- **Radiologie :**
    - Résorption osseuse, fractures
    - Minéralisation osseuse diminuée
- **Génétique :**
    - Recherche de mutations du gène **CASR** (souvent bialléliques dans la forme sévère)

Le diagnostic différentiel inclut les tumeurs parathyroïdiennes congénitales, le syndrome de Williams, l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson et les causes iatrogènes.

Traitement

La gestion de l'HPNS est une urgence médicale. L'approche thérapeutique comprend :

1. **Traitement médical initial :**
    - Réhydratation intraveineuse
    - Diurétiques de l'anse (ex. furosémide)
    - Bisphosphonates (pamidronate) pour inhiber la résorption osseuse
    - Calcimimétiques (cinacalcet), parfois efficaces en cas de mutations résiduelles de CaSR
2. **Traitement chirurgical :**

- La **parathyroïdectomie totale** (souvent avec autotransplantation d'un fragment parathyroïdien) est le traitement de choix en cas de réponse insuffisante au traitement médical.
- La chirurgie peut être compliquée par la petite taille du nourrisson, la localisation ectopique des glandes, et les récidives possibles.

3. **Suivi à long terme :**
    - Surveillance du calcium, phosphore, PTH et vitamine D
    - Risque de rachitisme hypocalcémique après parathyroïdectomie
    - Suivi du développement neuro-moteur et staturo-pondéral

Pronostic

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de l'efficacité du traitement. Avant l'avènement du dépistage génétique et des calcimimétiques, la mortalité atteignait 50%. Aujourd'hui, un traitement rapide et une prise en charge multidisciplinaire peuvent permettre un développement normal chez plusieurs enfants. Cependant, des séquelles osseuses ou neurologiques peuvent persister si l'hypercalcémie n'est pas contrôlée précocement.

Aspects génétiques et conseil familial

L’hyperparathyroïdie néonatale sévère est habituellement liée à des mutations **homozygotes ou hétérozygotes composites** du gène **CASR**. Les parents sont généralement porteurs sains d’une mutation hétérozygote, ce qui implique un risque de récidive de 25 % dans les grossesses ultérieures. Un **conseil génétique** est donc essentiel, et un **diagnostic prénatal** peut être envisagé dans les familles à risque.

Syndrome de Sanjad-Sakati (hypoparathyroïdie héréditaire avec dysmorphie faciale)

Le **syndrome de Sanjad-Sakati** (SSS), aussi appelé **syndrome hypoparathyroïdie-retard de croissance-retard mental-dysmorphie faciale**, est une maladie génétique autosomique récessive rare, principalement décrite dans les populations du Moyen-Orient. Il a été pour la première fois décrit en 1988 par Sanjad, Sakati et al., d'où son nom.

Étiologie et génétique

Ce syndrome est causé par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites dans le gène **TBCE (tubulin-specific chaperone E)**, situé sur le chromosome **1q42-43**. Le gène TBCE joue un rôle essentiel dans l’assemblage des microtubules, qui sont importants dans la division cellulaire, la migration et la différenciation neuronale.

Il s'agit d'une maladie **autosomique récessive**, ce qui signifie que les deux copies du gène doivent être altérées pour que la maladie se manifeste. Les porteurs hétérozygotes sont asymptomatiques. Les cas rapportés sont souvent issus de mariages consanguins.

Signes cliniques

Les patients atteints du syndrome de Sanjad-Sakati présentent plusieurs caractéristiques cliniques typiques :

- **Hypoparathyroïdie congénitale** : entraînant une hypocalcémie (faible taux de calcium) et une hyperphosphatémie (taux élevé de phosphore). Elle peut provoquer des convulsions néonatales.
- **Retard de croissance intra-utérin et postnatal**, souvent sévère.
- **Dysmorphie faciale** : microcéphalie, front haut et bombé, hypertélorisme (écartement anormal des yeux), fentes palpébrales inclinées vers le bas, nez en selle, oreilles bas implantées et micrognathie (petite mâchoire inférieure).
- **Déficience intellectuelle modérée à sévère**.
- **Hypoplasie dentaire**, anomalies de l'émail dentaire.
- **Hypotonie musculaire**, retard moteur.
- **Troubles endocriniens** : comme l'hypothyroïdie ou un diabète de type 1 dans certains cas.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et génétiques :

- **Biologie** : hypocalcémie, hyperphosphatémie, taux de PTH (parathormone) très bas ou indétectables.
- **Génétique moléculaire** : confirmation par l’identification d’une mutation biallélique du gène TBCE.
- **Imagerie** : calcifications intracrâniennes (notamment des noyaux gris centraux) visibles sur scanner cérébral.

Un **diagnostic prénatal** est possible en cas de mutation connue dans la famille.

Traitement

Le traitement est **symptomatique et à vie** :

- **Supplémentation en calcium et en vitamine D active (calcitriol)** pour corriger l’hypocalcémie.
- Suivi endocrinien régulier.
- Prise en charge pluridisciplinaire : pédiatre, neurologue, endocrinologue, dentiste, généticien.
- Prise en charge éducative spécialisée adaptée au retard intellectuel.

Pronostic

Le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge de l’hypocalcémie et des complications associées. Des cas de décès néonatal ont été rapportés en l'absence de traitement. La

qualité de vie varie selon la sévérité du retard mental et la réponse au traitement substitutif.

Épidémiologie

Le syndrome est extrêmement rare au niveau mondial mais plus fréquent dans certaines populations à forte consanguinité, notamment en Arabie Saoudite, au Koweït, au Qatar, en Iran et au Liban.

Différenciation avec d'autres syndromes

Le SSS doit être différencié de syndromes proches comme :

- Le **syndrome de DiGeorge** (anomalie du chromosome 22q11.2)
- Le **syndrome de Kenny-Caffey type 1**, qui partage des mutations du gène TBCE mais se distingue par des anomalies osseuses typiques.

Syndrome de néoplasies endocriniennes multiples (Syndrome de MEN)

Le **syndrome de néoplasies endocriniennes multiples (MEN)** est un ensemble de troubles héréditaires rares caractérisés par le développement de tumeurs bénignes ou malignes dans plusieurs glandes endocrines. Ces syndromes sont causés par des mutations génétiques spécifiques, affectant la régulation de la prolifération cellulaire dans ces glandes. Le diagnostic précoce, le suivi régulier et la prise en charge personnalisée sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de ces syndromes.

Classification des syndromes de MEN

Il existe principalement trois types reconnus de MEN : **MEN1**, **MEN2** (incluant les sous-types MEN2A, MEN2B) et **MEN4**.

MEN1 (syndrome de Wermer)

Ce type est causé par des mutations du gène **MEN1**, situé sur le chromosome 11q13, qui code pour une protéine suppresseur de tumeur appelée **ménine**.

Les principales tumeurs associées sont :

- **Adénomes parathyroïdiens** (hyperparathyroïdie primaire dans > 90 % des cas)

- **Tumeurs pancréatiques neuroendocrines** (insulinomes, gastrinomes, VIPomes)
- **Tumeurs hypophysaires** (prolactinomes, adénomes à GH ou ACTH)

D'autres manifestations incluent des lipomes, des angiofibromes cutanés et parfois des tumeurs des surrénales ou du thymus.

MEN2

Le MEN2 est causé par des mutations activatrices du **gène RET**, un proto-oncogène situé sur le chromosome 10q11.2. Il est subdivisé en deux formes principales :

MEN2A

- **Carcinome médullaire de la thyroïde** (CMT) : presque universel dans cette forme
- **Phéochromocytome**
- **Hyperparathyroïdie primaire**

MEN2B

Plus rare et souvent plus agressif, il se manifeste par :

- **Carcinome médullaire de la thyroïde** (très précoce et agressif)
- **Phéochromocytome**
- **Neuromes muqueux**

- **Phénotype marfanoïde** (allure physique ressemblant au syndrome de Marfan)

MEN4

Décrit plus récemment, MEN4 est associé à des mutations du gène **CDKN1B**, qui code pour la **protéine p27Kip1**, un inhibiteur de cycle cellulaire. Il imite le phénotype de MEN1, mais avec une génétique différente. On y retrouve :

- Adénomes parathyroïdiens
- Tumeurs hypophysaires
- Tumeurs neuroendocrines diverses

Symptômes et complications

Les manifestations cliniques varient selon le type de MEN, l'âge de début, la sévérité de la mutation génétique et la présence de tumeurs. Le syndrome peut entraîner des troubles hormonaux majeurs : hypercalcémie, hypoglycémie, ulcères gastriques, hypertension, troubles neuropsychiatriques, etc.

Certaines tumeurs, notamment les carcinomes médullaires de la thyroïde et les phéochromocytomes, peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées à temps.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **L’anamnèse familiale** (transmission autosomique dominante)
2. **Les signes cliniques et biologiques évocateurs**
3. **Les examens d’imagerie** (IRM, échographie, TEP-CT, etc.)
4. **La confirmation génétique** : mutation de MEN1, RET ou CDKN1B

Un diagnostic présymptomatique par test génétique est crucial dans les familles à risque, permettant une surveillance ciblée dès l’enfance.

Traitement et prise en charge

Le traitement est **chirurgical**, **médicamenteux** et **préventif**, selon le type de tumeur :

- **Parathyroïdectomie** pour les hyperparathyroïdies
- **Thyroïdectomie prophylactique** dans les formes de MEN2 avec mutation RET
- **Chirurgie surrénalienne** pour les phéochromocytomes
- **Traitement médical** : inhibiteurs de la sécrétion gastrique, analogues de la somatostatine, inhibiteurs de tyrosine kinase (vandétanib ou cabozantinib pour le CMT)

Un suivi multidisciplinaire est recommandé, incluant endocrinologue, chirurgien, oncologue, généticien et parfois psychologue.

Pronostic et prévention

Grâce à la **surveillance génétique** et aux **interventions précoces**, la survie et la qualité de vie des patients atteints de MEN se sont grandement améliorées. La **thyroïdectomie préventive** chez les enfants porteurs de mutation RET a permis de réduire la mortalité liée au CMT. Le dépistage familial est essentiel pour identifier les individus à risque.

Le syndrome de Kallmann : un trouble rare du développement sexuel et olfactif

Le **syndrome de Kallmann** est une forme rare d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HH), associée à une anosmie (perte de l'odorat) ou une hyposmie (diminution de l’odorat). Il s'agit d'une pathologie génétique caractérisée par une absence ou un retard de puberté due à un déficit en hormones gonadotropes (LH et FSH), secondaire à un défaut de sécrétion d'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) par l’hypothalamus.

Physiopathologie

Le syndrome de Kallmann est lié à un défaut de migration des neurones à GnRH durant le développement embryonnaire. Ces neurones, normalement situés dans l'épithélium olfactif, migrent vers l'hypothalamus durant la gestation. En cas de mutation génétique affectant cette migration, on observe une absence de développement normal de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui entraîne un **déficit en GnRH**, donc en LH et FSH, et par conséquent un **hypogonadisme**.

De plus, les neurones olfactifs ne se développent pas correctement, ce qui explique l'anosmie ou l’hyposmie fréquemment associée.

Étiologie et génétique

Le syndrome de Kallmann peut être :

- **Lié à l'X** (mutation du gène *KAL1*, également appelé *ANOS1*) : forme la plus connue, retrouvée majoritairement chez les garçons.
- **Autosomique dominante** : mutations dans des gènes comme *FGFR1*, *CHD7*.
- **Autosomique récessive** : mutations dans *PROKR2*, *PROK2*, *GNRHR*.

Certaines formes sont syndromiques, associées à d'autres anomalies congénitales comme des malformations des doigts (syndactylie), des troubles auditifs, des anomalies rénales ou des fentes labio-palatines.

Symptômes

Les principaux signes cliniques comprennent :

- **Chez les garçons** :
    - Absence de puberté (absence de développement des testicules, de la pilosité, de la voix grave).
    - Micropénis ou cryptorchidie à la naissance.
    - Anosmie ou hyposmie.
- **Chez les filles** :
    - Absence de règles (aménorrhée primaire).

    - Absence de développement des seins et autres caractères sexuels secondaires.
    - Infertilité.
- **Autres symptômes** :
    - Troubles de l’odorat.
    - Malformations congénitales dans certaines formes syndromiques.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une **absence ou retard de puberté**, associée à une **hypogonadotropie** (taux bas de LH et FSH) avec hypogonadisme (testostérone ou œstrogènes bas). L’IRM cérébrale est utilisée pour rechercher une **hypoplasie des bulbes olfactifs**. L’évaluation génétique peut confirmer le diagnostic.

Il est important de différencier le syndrome de Kallmann d’un retard constitutionnel de croissance et de puberté, qui peut présenter un tableau similaire mais avec un développement spontané plus tardif.

Traitement

Le traitement est hormonal et vise deux objectifs :

1. **Induction de la puberté** : par administration de testostérone (chez les garçons) ou d'œstrogènes (chez

les filles), à faible dose d'abord, puis progressivement croissante.

2. **Induction de la fertilité** : en cas de désir de procréation, un traitement par **pulses de GnRH** ou par **gonadotrophines exogènes (hCG, FSH)** est nécessaire pour stimuler la spermatogenèse ou la folliculogenèse.

Le traitement peut être efficace, notamment si les cellules de Leydig ou les ovocytes ne sont pas atrophiés de manière irréversible.

Pronostic et qualité de vie

Le pronostic est bon si le traitement est bien suivi. Une puberté peut être induite avec succès, et la fertilité peut être restaurée dans un nombre significatif de cas. Le retentissement psychologique peut être important, en raison du retard pubertaire ou de l’infertilité. Un soutien psychologique ou une approche pluridisciplinaire est parfois nécessaire.

Recherche et perspectives

Les découvertes génétiques récentes ont permis de mieux comprendre la pathogénie du syndrome de Kallmann, mais des zones d’ombre persistent. La recherche continue pour identifier d’autres gènes impliqués, mieux prédire les phénotypes associés, et affiner les traitements de la fertilité.

Syndrome de Laron (insensibilité à l’hormone de croissance)

Le **syndrome de Laron**, aussi appelé **nanisme de Laron** ou **insensibilité congénitale à l’hormone de croissance (GH)**, est une maladie génétique rare caractérisée par une **résistance des tissus cibles à l’action de l’hormone de croissance (GH)**, malgré une sécrétion normale, voire élevée, de cette hormone. Cette condition entraîne une **déficience en IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1)**, une molécule indispensable pour la croissance linéaire, le développement osseux, et la régulation métabolique.

Origine et découverte

Le syndrome de Laron a été décrit pour la première fois en 1966 par le Dr. Zvi Laron et ses collègues, qui observèrent une forme particulière de nanisme chez plusieurs enfants originaires d'Israël, d'Équateur et de quelques pays du bassin méditerranéen. Ces enfants présentaient une taille anormalement petite, un visage caractéristique, et des taux élevés d’hormone de croissance dans le sang, mais un déficit sévère en IGF-1. Contrairement au déficit en GH, leur hypophyse produisait bien l’hormone, mais celle-ci ne parvenait pas à agir.

Physiopathologie

Dans des conditions normales, l'hormone de croissance (GH) est sécrétée par l'hypophyse et se lie à un **récepteur spécifique (GHR : Growth Hormone Receptor)** à la surface des cellules hépatiques. Cette liaison déclenche la production d'IGF-1, qui agit comme le véritable médiateur de la croissance osseuse et tissulaire.

Chez les patients atteints du syndrome de Laron, une **mutation dans le gène codant pour le récepteur de l'hormone de croissance (GHR, situé sur le chromosome 5)** empêche cette interaction. Le GH est donc présent en grande quantité, mais ne peut pas stimuler la production d'IGF-1. Cela provoque un **nanisme proportionnel**, mais avec une intelligence conservée, et parfois même une longévité accrue.

Signes cliniques

Les manifestations typiques du syndrome de Laron sont les suivantes :

- Petite taille marquée dès la naissance (souvent < -4 SD)
- Rétard de croissance postnatal sévère
- Visage caractéristique : front proéminent, nez retroussé, mâchoire sous-développée
- Hypoglycémie fréquente dans l'enfance
- Obésité tronculaire

- Faible densité osseuse (ostéopénie ou ostéoporose)
- Voix aiguë
- Développement pubertaire souvent retardé

Le QI est généralement normal, et l'espérance de vie peut être normale voire augmentée, avec une **incidence quasi nulle de cancer et de diabète de type 2**, ce qui intrigue la communauté scientifique.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'éléments :

- Taille très en dessous des courbes standards
- Taux élevés de GH plasmatique
- Taux bas ou indétectables d'IGF-1 et d'IGFBP-3
- Test de stimulation de la GH montrant une réponse normale ou exagérée
- Test de génération d'IGF-1 : l'administration exogène de GH ne produit pas d'IGF-1
- Analyse génétique confirmant la mutation du gène GHR

Le diagnostic est souvent confirmé dans l'enfance, bien que des cas plus tardifs existent.

Traitement

Le traitement principal repose sur **l’administration d’IGF-1 recombinante humaine (mecasermine)**, qui permet de compenser la carence fonctionnelle en IGF-1. Ce traitement doit être débuté tôt pour avoir un impact significatif sur la croissance, bien qu’il puisse aussi améliorer la densité osseuse et la masse musculaire à l’âge adulte. Les doses sont ajustées en fonction de la réponse clinique et des effets secondaires.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Hypoglycémie (surtout au début du traitement)
- Hypertrophie des amygdales
- Céphalées et œdème papillaire

Un suivi endocrinien régulier est essentiel.

Épidémiologie et génétique

Le syndrome de Laron est extrêmement rare, avec **moins de 400 cas décrits dans le monde**, notamment en Israël, en Équateur, en Iran, au Chili et en Espagne. Sa transmission est **autosomique récessive**, ce qui signifie que les deux parents doivent être porteurs du gène muté pour que l’enfant soit atteint.

Aspects sociaux et éthiques

Des études récentes ont montré que les personnes atteintes de ce syndrome, en plus d'être protégées contre certains cancers et le diabète de type 2, vivent parfois plus longtemps et de manière relativement saine. Cela ouvre des pistes de recherche sur **l'inhibition de la voie GH/IGF-1 comme mécanisme de longévité**.

Néanmoins, le coût du traitement, l'accès aux soins spécialisés et la stigmatisation liée à la petite taille posent encore des défis majeurs, notamment dans les pays pauvres.

Le syndrome de McCune-Albright : une maladie rare à l'interface de l'endocrinologie et de l'ostéologie

Le **syndrome de McCune-Albright (SMA)** est une maladie génétique sporadique, non héréditaire, causée par une mutation post-zygotique activatrice du gène **GNAS1**, codant pour la protéine Gs alpha. Cette mutation entraîne une activation constitutive de l'adénylate cyclase, ce qui provoque une production excessive d'AMPc dans certaines cellules, affectant plusieurs systèmes hormonaux et osseux.

Triade classique du syndrome de McCune-Albright

Le SMA est défini cliniquement par une triade caractéristique :

1. **Puberté précoce périphérique** (surtout chez les filles)
2. **Dysplasie fibreuse des os**
3. **Taches cutanées café-au-lait**

Cependant, le spectre clinique peut être beaucoup plus large, incluant d'autres formes d'**hyperfonction endocrinienne**.

Puberté précoce (PP)

La puberté précoce dans le SMA est généralement **gonadodépendante périphérique**, résultant d'une production autonome d'œstrogènes (chez les filles) ou de testostérone

(chez les garçons), indépendamment de la stimulation par la LH/FSH. Chez les filles, cela peut se traduire par des épisodes de saignements vaginaux, une croissance accélérée et une maturation osseuse avancée dès l'âge de 2 ou 3 ans.

La puberté peut être **fluctuante**, avec des phases d’accalmie et de réactivation, ce qui rend le traitement complexe. Les agonistes de la GnRH sont inefficaces, car le mécanisme est périphérique. Des traitements comme le **letrozole** (inhibiteur de l’aromatase) ou le **tamoxifène** peuvent être utilisés pour moduler la production hormonale.

Dysplasie fibreuse osseuse

La dysplasie fibreuse est une malformation osseuse causée par un remplacement du tissu osseux normal par un tissu fibro-osseux anormal. Cela affaiblit les os, provoque des douleurs chroniques, des déformations (scoliose, asymétries faciales) et des fractures spontanées. La forme **polyostotique** est plus fréquente dans le SMA, affectant plusieurs os, notamment le crâne, les fémurs, les tibias et les côtes.

La dysplasie osseuse peut être **silencieuse** ou sévèrement invalidante. Le traitement repose principalement sur la gestion de la douleur, la chirurgie orthopédique en cas de fractures ou de déformations majeures, et parfois l’usage de **bisphosphonates** pour réduire la douleur et la résorption osseuse.

Taches café-au-lait

Ces taches sont présentes dès la naissance ou apparaissent dans les premiers mois de vie. Elles sont **irrégulières**, à bords "en carte géographique", contrairement aux taches de la neurofibromatose de type 1. Leur distribution est **unilatérale**, souvent respectant la ligne médiane.

Elles sont causées par une hyperactivité des mélanocytes stimulée par l'AMPc, conséquence directe de la mutation GNAS1.

Hyperfonctionnement endocrinien

Le SMA peut provoquer une **hyperactivité de plusieurs glandes endocrines**, ce qui constitue l'un des aspects les plus graves de la maladie :

- **Hyperthyroïdie** : souvent subclinique, parfois sévère. Peut nécessiter un traitement antithyroïdien ou une thyroïdectomie.
- **Syndrome de Cushing** néonatal : rare mais grave, avec une surproduction de cortisol.
- **Acromégalie** : due à une production excessive d'hormone de croissance.
- **Hyperparathyroïdie** : rarement signalée, mais possible.

Physiopathologie

La mutation du gène GNAS se produit **post-zygotiquement**, entraînant une **mosaïque génétique** : seules certaines cellules contiennent la mutation. Cela explique l'hétérogénéité clinique du syndrome. La mutation entraîne une activation constitutive de la protéine Gs, ce qui stimule de façon chronique la voie de l’AMPc dans les tissus affectés.

Cette activation conduit à :

- une prolifération cellulaire accrue (endocrinopathies, pigmentation)
- une altération du remodelage osseux (dysplasie fibreuse)
- une autonomie hormonale (production indépendante des rétrocontrôles)

Pronostic et suivi

Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes osseuses et endocriniennes. Un suivi multidisciplinaire est nécessaire, impliquant endocrinologues, orthopédistes, dermatologues, chirurgiens maxillo-faciaux et psychologues.

Le **suivi longitudinal** de la croissance, de la maturation osseuse, des fonctions hormonales et de la densité osseuse est essentiel pour adapter les traitements.

Conclusion

Le syndrome de McCune-Albright est une affection complexe, rare et souvent méconnue. Sa gestion repose sur une approche personnalisée et pluridisciplinaire. Grâce aux avancées en génétique et en endocrinologie, la compréhension de cette pathologie s’est approfondie, mais elle continue de représenter un défi pour les cliniciens.

Biographie de l’auteur

Michaël Bégin est un auteur autodidacte passionné par les sciences médicales, la biologie humaine et la santé publique. Depuis plusieurs années, il consacre son énergie à vulgariser des sujets complexes en médecine afin de les rendre accessibles à tous, particulièrement aux personnes touchées par la maladie, aux aidants naturels et à ceux qui souhaitent mieux comprendre le fonctionnement de leur propre corps.

Fort d’une grande curiosité et d’un parcours personnel marqué par des expériences de vie intenses, Michaël a rédigé plus d’une vingtaine d’ouvrages médicaux, tous disponibles gratuitement en ligne. Son objectif est clair : transmettre un savoir utile, fondé sur la recherche, les faits cliniques et les réalités vécues, pour aider chacun à mieux prévenir, identifier et comprendre les pathologies.

Les maladies endocriniennes rares s’inscrit dans cette volonté de sensibiliser à des troubles souvent méconnus, parfois invisibles, mais ayant un impact majeur sur la qualité de vie. Ce livre poursuit la mission de l’auteur : offrir un outil de connaissance à la portée de tous, sans barrière financière, dans un esprit d’entraide, d’ouverture et d’humanité.

Michaël Bégin
Blackview BV4900Pro
AI Quad Camera

Références

1. Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A, et al. "Genetic and developmental pathways of hypopituitarism." J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2606-2612.
2. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al. "Clinical and genetic aspects of congenital hypopituitarism." Ann Endocrinol. 2015;76(6):431-443.
3. Savage MO, Hwa V, David A, et al. "Growth hormone deficiency in children: Recent advances." Endocr Dev. 2013;24:100-107.
4. Wang C, Cangello DA, Freeman M, et al. "Congenital hypopituitarism and mutations in transcription factors: Genetic and clinical correlates." Mol Cell Endocrinol. 2016;428:31-38.
5. Kelestimur, F. (2003). "Sheehan's Syndrome." *Pituitary*, 6(4), 181-188.
6. Karaca, Z., Tanriverdi, F., & Unluhizarci, K. (2010). "The effects of GH therapy on quality of life in Sheehan’s syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 3123-3130.
7. Matsuzaki, S., Mandel, L., & Pouliot, N. (2021). "Sheehan syndrome: Diagnosis and management in the modern era." *Clinical Endocrinology*, 95(2), 176-183.

8. Diri, H., & Karaca, Z. (2017). "A twenty-year follow-up of Sheehan’s syndrome: Clinical and hormonal aspects." *Endocrine Journal*, 64(2), 153-161.

9. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):257-266.

10. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentalomas: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904.

11. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26.

12. Asa SL, Mete O. Diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumors: 2022 WHO classification update. *Mod Pathol*. 2022;35(4):573-593.

13. Trouillas J, Burman P, McCormack A, et al. Clinical, pathological, and molecular factors determining the behavior of pituitary tumors. *Endocr Rev*. 2020;41(5):756-795.

14. Robertson GL. "Diabetes Insipidus." Endocrinol Metab Clin North Am. 2016.

15. Verbalis JG. "Disorders of Body Water Homeostasis in Critical Care." N Engl J Med. 2020.

16. Arima H, et al. "Central Diabetes Insipidus." Nat Rev Endocrinol. 2021.

17.Fenske W, et al. "Differentiation of Polyuria Syndromes." J Clin Endocrinol Metab. 2019.

18.Roussel M, et al. "Diagnosis and Treatment of Central Diabetes Insipidus." Ann Endocrinol. 2018.

19.Honegger J, Ernemann U. "Empty sella syndrome: Pathophysiology and clinical management." Neurosurgical Review. 2021.

20.Chiloiro S, Doglietto F, Tartaglione T, et al. "Primary empty sella: prevalence and associated hormonal dysfunctions." Endocrine. 2020.

21.Tirosh A, Shimon I. "Empty sella syndrome: When to suspect and how to manage." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019.

22.Wang J, Yang J, Wu W, et al. "MRI findings and clinical manifestations in patients with empty sella syndrome." Neuroradiology. 2022.

23.Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. "The syndromes of resistance to thyroid hormone." Endocr Rev. 1993;14(3):348-399.

24.Dumitrescu AM, Refetoff S. "Implications of nondeiodinase-mediated T3-signaling pathways in resistance to thyroid hormone (RTH)." Endocrinology. 2007;148(9):4635-4643.

25.Parrilla R, Mixson AJ, McPherson J, et al. "Characterization of a mutation in the hormone-binding

domain of the human c-erbA beta thyroid hormone receptor in a kindred with generalized thyroid hormone resistance." J Clin Invest. 1991;88(2):612-617.

26.Bochukova EG, Rajanayagam O, Patel N, et al. "Thyroid hormone receptor mutations: advances in characterization and syndromes." Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(5):621-626.

27.Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, et al. "Clinical spectrum of resistance to thyroid hormone type α." J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):2752-2764.

28.Ross DS. "Thyrotoxicosis factitia: Recognition and management." *Endocrinology Today*. 2023;15(3):45-53.

29.Bahn RS. "Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines." *Thyroid*. 2022;32(5):553-592.

30.Brent GA. "Clinical review: Factitious thyrotoxicosis." *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e496-e506.

31.Carle A, Laurberg P. "Differentiating between Graves' disease and factitious thyrotoxicosis." *Eur Thyroid J*. 2020;9(1):34-42.

32.Rastogi MV, LaFranchi SH. "Congenital hypothyroidism". Orphanet J Rare Dis. 2010;5:17.

33.Castanet M, Polak M. "Update on the genetics of congenital hypothyroidism". J Med Genet. 2010;47(12):745-752.

34.Szinnai G. "Genetics of congenital hypothyroidism". Endocr Dev. 2014;26:60-78.

35.Pohlenz J, Refetoff S. "Mutations in thyroid peroxidase as a cause of congenital hypothyroidism". Horm Res. 1999;52(4):95-98.

36.Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. "Long-term outlook for congenital hypothyroidism." *J Pediatr*. 1983;103(6):912-917.

37.Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. "The Diagnostic Approach to Congenital Hypothyroidism: Current Perspectives." *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(1):1-16.

38.Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, et al. "Genetic defects of thyroid hormone synthesis." *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(6):59-65.

39.Park SM, Chatterjee VK. "Genetics of congenital hypothyroidism." *J Med Genet.* 2005;42(5):379-389.

40.Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med. 2003;349(8):776-788.

41.Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann N Y Acad Sci. 2013;1317(1):1-6.

42.Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev. 2011;32(1):81-151.

43.Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2005;365(9477):2125-2136.

44.White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21(3):245-291.

45.Moser, H. W., et al. (2001). "Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy." *The Journal of Pediatrics*, 138(4), 563-566.

46.Kemp, S., et al. (2016). "ABC of ALD: Mechanisms and Treatment Approaches." *Biochimica et Biophysica Acta*, 1863(5), 881-890.

47.Eichler, F., et al. (2017). "Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy." *The New England Journal of Medicine*, 377(17), 1630-1638.

48.Van Geel, B. M., et al. (1999). "Clinical, Biochemical, and Genetic Spectrum of Adrenomyeloneuropathy." *Annals of Neurology*, 46(5), 737-745.

49.Huebner A, Elias LL, Clark AJ. "The Triple A Syndrome." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15(1):73-87.

50.Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, et al. "The Allgrove syndrome (triple A syndrome): expanding the phenotype and review of the literature." *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995;8(2):113-120.

51.Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al. "Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene." *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):283-290.

52.Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. "Mutant WD-repeat domain protein in triple-A syndrome." *Nat Genet.* 2000;26(3):332-335.

53.Brooks BP, Kleta R, Stuart C, et al. "Genetic analysis of ALADIN and evaluation of ocular and autonomic function in triple-A syndrome." *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(4):E1008-E1013.

54.Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. "Cushing's syndrome." *Lancet*. 2015;386(9996):913-927.

55.Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. "Cushing's syndrome." *Lancet*. 2006;367(9522):1605-1617.

56.Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. "The Treatment of Cushing's Disease." *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486.

57.Achermann JC, et al. "Genetics of adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006.

58.Muscatelli F, et al. “Mutations in the DAX-1 gene give rise to both adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism.” Nature. 1994.

59.Lin L, Achermann JC. “DAX1 and steroidogenic factor-1 (SF-1) in human adrenal and reproductive disease.” Hormone Research. 2008.

60.Guven A, et al. “Congenital adrenal hypoplasia due to DAX1 mutation: clinical and molecular analysis in a Turkish family.” Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2005.

61.Loke J, et al. “Late-onset adrenal hypoplasia congenita: clinical features and genetic analysis of a large kindred.” Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002.

62.Speiser PW, White PC. “Congenital adrenal hyperplasia.” New England Journal of Medicine. 2003.

63.Hughes IA. “Disorders of sex development: a new definition and classification.” Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008.

64.Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-G46.

65. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:82.

66. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev*. 2014;35(2):282-326.

67. Stéphanie A, Baudry C, Assié G. Advances in the understanding of adrenocortical carcinoma and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(8):439-457.

68. Young WF Jr. "The Incidentally Discovered Adrenal Mass." N Engl J Med. 2007; 356:601-610.

69. Fassnacht M, et al. "European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas." Eur J Endocrinol. 2016; 175:G1-G34.

70. Mayo Clinic. "Adrenal tumors: Overview and Management." Available at: www.mayoclinic.org

71. Zeiger MA, et al. "Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal tumors." J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:2004-2015.

72. Service de chirurgie endocrine. "Insulinome : aspects cliniques et thérapeutiques." *Revue médicale de l'Hôpital Saint-Louis*, 2022.

73. Owen, R.J., & Service, F.J. "Insulinoma: Diagnosis and Management." *Endocrinology Journal*, 2021.

74. Perren, A., Heitz, P.U., & Klöppel, G. "The Role of Pathology in the Diagnosis of Endocrine Tumors of the Pancreas." *Virchows Archiv*, 2020.

75. National Institutes of Health (NIH). "Guidelines for the Management of Insulinomas." *NIH Medical Review*, 2023.

76. Wermers RA, Fatourechi V, Kvols LK, et al. "The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients." *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(2):53-63.

77. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. "Neuroendocrine tumors of the pancreas." *Gastroenterology*. 2012;143(3):629-640.

78. Thakker RV. "Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):355-370.

79. Verner, J. V., & Morrison, A. B. (1958). Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. **The American Journal of Medicine**, 25(3), 374-380.

80. Oberg, K., & Castellano, D. (2011). Current knowledge on diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas. **Minerva Endocrinologica**, 36(4), 273-288.

81.Modlin, I. M., et al. (2008). A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. **Cancer**, 113(3), 633-648.

82.Klimstra, D. S., et al. (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors. **Pancreas**, 39(6), 707-712.

83.Kunz, P. L., et al. (2013). Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. **Gastrointestinal Oncology**, 4(1), 1-32.

84.Oberg, K. et al. (2018). "Neuroendocrine tumors of the pancreas: clinical presentation, diagnosis, and treatment." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(2), 409-420.

85.Modlin, I. M., Shapiro, M. D., Kidd, M. (2017). "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Past, present, and future." *Lancet Oncology*, 18(6), e273-e283.

86.Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D. et al. (2017). "The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems." *Endocrine Pathology*, 28(2), 79-91.

87.Falconi, M., Eriksson, B., Kaltsas, G. et al. (2016). "ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors of the Jejunum and Ileum." *Neuroendocrinology*, 103(2), 171-185.

88.Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469-1492.

89.Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(6):379–411.

90.Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 293 patients. *Gastroenterology*. 2006;130(2):239-251.

91.Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–171.

92.Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006;244(3):410-419.

93.O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastrinoma/ Zollinger-Ellison syndrome. In: Öberg K (ed). *Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management*. Springer, 2015.

94.Brandi ML et al. "Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016.

95.Mannstadt M et al. "Hypoparathyroidism." *Nature Reviews Disease Primers*. 2017.

96.Shoback D et al. "Hypoparathyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management." *Endocrine Reviews*. 2016.

97.Alqurashi A, Thong MK. "Genetic hypoparathyroidism." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018.

98.Michels AW, Gottlieb PA. "Autoimmune polyglandular syndromes." *Nature Reviews Endocrinology*. 2010.

99.Thakker RV. "Genetics of endocrine and metabolic disorders." *Clinical Endocrinology*. 2019.

100.Mantovani G et al. "Epidemiology, pathophysiology and treatment of hypoparathyroidism." *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021.

101.Strom TM et al. "Mutations in the AIRE gene." *Nature Genetics*. 1997.

102.Mantovani G. *Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment.* J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3020-3030. doi:10.1210/jc.2011-1048

103.Turan S, Bastepe M. *GNAS spectrum of disorders.* Curr Osteoporos Rep. 2015;13(3):146-158.

104.Levine MA. *Hypocalcemia due to resistance to parathyroid hormone.* In: UpToDate. (consulté en avril 2025)

105.Linglart A et al. *Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international consensus statement.* Nat Rev Endocrinol. 2018;14(8):476-500.

106.Thiele S, de Sanctis L, Werner R, et al. *Functional characterization of GNAS mutations causing Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism type Ia.* Hum Mutat. 2011;32(6):653-660.

107.Shore EM, Kaplan FS. *Insight into a rare disease from an ancient source: Pseudohypoparathyroidism and Albright's hereditary osteodystrophy.* Nat Rev Endocrinol. 2010;6(8):450-458.

108.Thakker RV. Diseases associated with the calcium-sensing receptor. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2004; 1(1): 28–40.

109.Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism: genotype-phenotype correlation and the role of parathyroidectomy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89(4): F342–F345.

110.Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical,

densitometric and biochemical features. J Intern Med. 2018; 283(6): 588–603.

111.Pearce SHS, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med. 1996; 335(15): 1115–1122.

112.Carling T, Udelsman R. Surgical management of endocrine disease: familial hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(9): 5602–5606.

113.Mannstadt M, Brandi ML, Bilezikian JP. The evolving role of calcimimetics for the treatment of primary hyperparathyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9(12): 715–725.

114.Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med. 2000; 343(25): 1863–1875.

115.Alharbi M, Al Balwi M, Abu-Amero KK. Genetics of familial primary hyperparathyroidism. Clin Genet. 2016; 89(3): 233–243.

116.Sanjad, S. A., Sakati, N. A., Abu-Osba, Y. K., Kaddoura, R., & Milner, R. D. (1988). A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, growth and developmental retardation, and dysmorphism. *The Journal of Pediatrics*, 112(2), 299–302.

117.Parvari, R., Hershkovitz, E., Grossman, N., Gorodischer, R., Loeys, B., Zecic, A., ... & Lev, D.

(2002). Mutations in the gene encoding tubulin-specific chaperone E result in hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and Kenny-Caffey syndromes. *Nature Genetics*, 32(3), 448–452.

118.Thiele, S., de Sanctis, L., Werner, R., Hiort, O., & Balsamo, A. (2011). Genetic basis of Sanjad–Sakati syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 165(5), 671–678.

119.Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). "Sanjad-Sakati syndrome", #241410.

120.Al-Shahrani, A., Al-Harbi, N., Al-Harbi, F., et al. (2014). Sanjad–Sakati syndrome: a clinical and molecular review. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1, 135–144.

121.Al-Zaidan, H., Bin Abbas, B., Al Mutair, A., & Al Thani, G. (2006). Neurological manifestations in Sanjad-Sakati syndrome. *Pediatric Neurology*, 35(6), 437–440.

122.Thakker RV et al. *Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2990-3011.

123.Wells SA Jr et al. *Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma*. Thyroid. 2015;25(6):567-610.

124.Chandrasekharappa SC et al. *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1*. Science. 1997;276(5311):404-407.

125.Eng C. *RET proto-oncogene in the development of human cancer*. J Clin Oncol. 1999;17(1):380-393.

126.Pellegata NS et al. *Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans*. PNAS. 2006;103(42):15558–15563.

127.Brandi ML et al. *Hereditary endocrine tumors: current state-of-the-art and research opportunities: roadmap for future research*. Endocr Relat Cancer. 2020;27(11):T145-T154.

128.Raue F, Frank-Raue K. *Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update*. Horm Res. 2007;68 Suppl 5:101-4.

129.Hardelin, J.P., & Dode, C. (2008). The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, PROKR2, and beyond. *European Journal of Endocrinology*, 158(5), 619–626.

130.Pitteloud, N. et al. (2007). The genetics and clinical spectrum of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, PROKR2 mutations. *Endocrine Reviews*, 28(5), 551–593.

131.Maestre de San Juan, A. (1856). Teratologic observations: congenital absence of olfactory nerves with microphallus. *El Siglo Médico*.

132.Bianco, S.D., & Kaiser, U.B. (2009). The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(9), 569–576.

133.Quinton, R., & Seminara, S.B. (2010). Clinical and genetic basis of Kallmann syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(2), 243–250.

134.Mitchell, A.L. et al. (2011). Genetic basis and diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), 762–773.

135.Laron Z. **Primary growth hormone resistance (Laron syndrome)**. Hormone Research. 1999;51 Suppl 1:55–56.

136.Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. **The continuum of growth hormone–IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges.** Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(6):721–731.

137.Rosenbloom AL. **The little women of Loja—growth hormone receptor deficiency in Ecuador.** J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):701–703.

138.Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. **Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in**

pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. Sci Transl Med. 2011;3(70):70ra13.

139.Laron Z. **Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1031–1044.

140.Ranke MB, Wit JM. **Growth hormone – past, present and future.** Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):285–300.

141.Savage MO. **Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders: safety and efficacy.** Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(Suppl 2):406–413.

142.Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:12. doi:10.1186/1750-1172-3-12

143.Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of Gαs Activation. *Endocr Rev.* 2020;41(2):345–370. doi:10.1210/endrev/bnz001

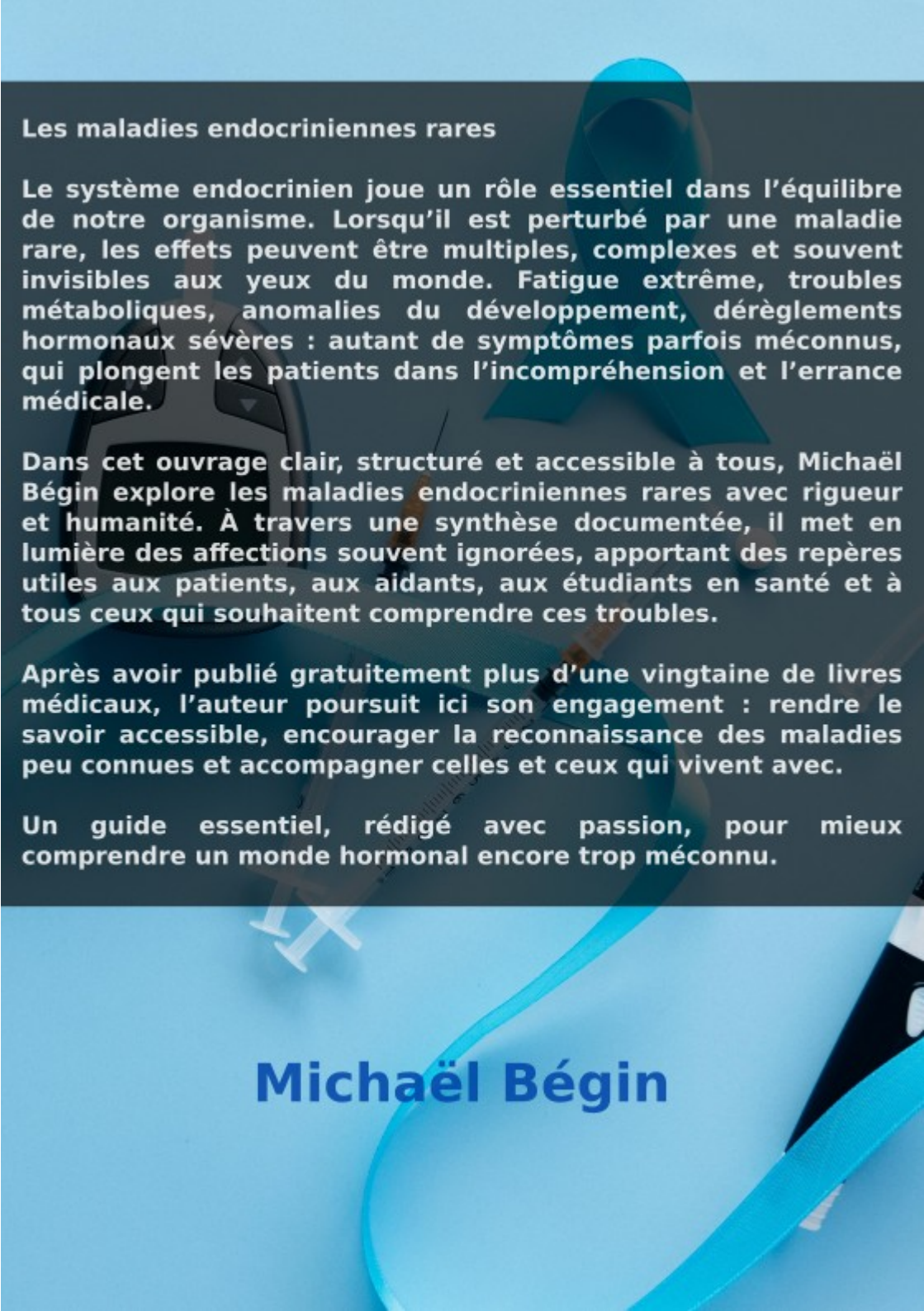
144.Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsα mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2107–2113.

145.Lee PA. Gonadotropin-independent precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20(1):161–179.

146.Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):55–69.

147.Weinstein LS. Gsα mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P120–P124.

148.https://www.pexels.com/fr-fr/photo/bleu-mesure-nature-morte-ruban-6941879/



Les maladies endocriniennes rares

Le système endocrinien joue un rôle essentiel dans l'équilibre de notre organisme. Lorsqu'il est perturbé par une maladie rare, les effets peuvent être multiples, complexes et souvent invisibles aux yeux du monde. Fatigue extrême, troubles métaboliques, anomalies du développement, dérèglements hormonaux sévères : autant de symptômes parfois méconnus, qui plongent les patients dans l'incompréhension et l'errance médicale.

Dans cet ouvrage clair, structuré et accessible à tous, Michaël Bégin explore les maladies endocriniennes rares avec rigueur et humanité. À travers une synthèse documentée, il met en lumière des affections souvent ignorées, apportant des repères utiles aux patients, aux aidants, aux étudiants en santé et à tous ceux qui souhaitent comprendre ces troubles.

Après avoir publié gratuitement plus d'une vingtaine de livres médicaux, l'auteur poursuit ici son engagement : rendre le savoir accessible, encourager la reconnaissance des maladies peu connues et accompagner celles et ceux qui vivent avec.

Un guide essentiel, rédigé avec passion, pour mieux comprendre un monde hormonal encore trop méconnu.

Michaël Bégin